



UNIVERSITÀ DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA
IN MEDICINA E CHIRURGIA

**“Analisi dei fattori di rischio nell'insorgenza della
depressione perinatale”**

RELATORE
CHIAR.MO PROF. Mauro Mauri

CANDIDATO
Aldo Bini

Anno Accademico 2011/2012



Gustav Klimt
Le tre età della donna (dettaglio: Maternità, 1905)

Indice generale

Abstract.....	6
1.Introduzione.....	7
2.Cenni Storici.....	10
3.Classificazione dei quadri clinici puerperali.....	12
3.1.Maternity blues.....	13
3.2.Depressione minore e Depressione maggiore.....	14
3.3.Psicosi puerperale.....	15
3.4.Disturbi d'ansia.....	16
4.Epidemiologia.....	23
5.Ipotesi patogenetiche.....	25
5.1.Assetto ormonale.....	25
a)Ormoni gonadici.....	26
b)Amine biogene.....	30
c)Asse ipotalamo-ipofisi-surrene e tiroide.....	32
d)Prolattina.....	33
5.2.Alterazioni del ritmo sonno-veglia.....	34
6.Fattori di rischio.....	35
6.1.Fattori di rischio da forti a moderati.....	35
a)Depressione e ansia.....	35
b)Anamnesi psichiatrica pregressa.....	36
c)Eventi stressanti.....	37
d)Variabili personali.....	39
e)Supporto sociale.....	40
6.2.Fattori di rischio moderati.....	42
a)Fattori psicologici.....	42
b)Transizione di ruolo.....	43
c)Rapporto di coppia.....	44
6.3.Fattori di rischio deboli.....	46

a)Complicanze ostetriche.....	46
b)Fattori socioeconomici.....	47
6.4.Fattori non associati alla depressione post partum.....	48
7.Strumenti di prevenzione.....	50
7.1.Strumenti di valutazione di rischio.....	51
a)Valutazione del rischio clinico per la prevenzione primaria.....	51
b)Screening e valutazione per la prevenzione secondaria e terziaria.....	52
7.2.Strategie preventive.....	52
a)Farmaci antidepressivi.....	53
b)Psicoterapia.....	54
c)Supporto sociale.....	55
d)Dieta.....	55
e)Attività fisica.....	57
f)Sonno e ritmo circadiano.....	57
g)Allattamento al seno.....	58
h)Pianificazione familiare.....	59
1.Scopo della tesi.....	64
2.Materiale e metodo.....	66
3.Screening.....	67
4.Strumenti.....	71
4.1.EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE (EPDS) (Cox JL et al, 1987)...	71
4.2.STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI) (Spielberger CD et al, 1993).....	73
4.3.POSTPARTUM DEPRESSION PREDICTORS INVENTORY-REVISED (PDPI-R) (Beck CT, 2002)	73
4.4.INTERVISTA CLINICA STRUTTURATA PER I DISTURBI DI ASSE I (SCID-I) (First MB et al, 1995)	74
5.Valutazione psichiatrica e trattamento.....	76
6.Dimensione del campione e stato del reclutamento.....	77
7.Analisi statistiche.....	79

8.Risultati.....	80
8.1.Caratteristiche sociodemografiche del campione vs donne che hanno rifiutato di partecipare allo studio.....	80
8.2.Analisi dei punteggi EPDS e STAI al primo mese postpartum.....	83
8.3.Analisi dei fattori di rischio della PDPI-R al primo mese post partum.....	84
8.4.Analisi dei fattori di rischio associati ad elevati punteggi della STAI e dell'EPDS al primo mese postpartum.....	85
9.Discussione.....	88
10.Limiti dello studio.....	92
11.Conclusioni.....	93
12.Figure e Tabelle.....	96
13.Bibliografia.....	106

Abstract

Introduction:

In the perinatal period the woman is vulnerable to depression. Major and minor depression presents prevalence rates ranging respectively from 8,5 and 11% during pregnancy and between 6.5% and 12.9% in the first year post-partum. However, only a small percentage of cases are identified and treated, with negative consequences on both the mother and the baby.

Objective:

To compare two samples of women at the first month postpartum, the first followed since first month of pregnancy and the second evaluated the first time in the first month postpartum, about the symptoms of depression and anxiety.

Methodology:

We compared two groups of women in the first month postpartum: 271 women followed since 1 st month of pregnancy and 130 women evaluated for the first time in the first month postpartum. We administered: the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), the State-Trait Anxiety Inventory (STAI), the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R) and the Structured Clinical Interview for the Diagnosis of Axis I psychiatric disorders (SCID-I).

Results:

In the first month postpartum, women followed since pregnancy have a significantly lower depressive symptoms and anxiety, as demonstrated by lower EPDS scores ($t = -6,140$, $p < .001$) and STAI scores ($t = -4,800$, $p < .001$).

Conclusions:

Early screening can reduce rates of perinatal psychopathology and allow to identify women most at risk, allowing earlier diagnosis and better treatment management.

CAPITOLO 1

1. Introduzione

La gestazione è un periodo carico di significati, sia dal punto di vista biologico che mentale, e determina, sin dal momento del concepimento e poi della presa di coscienza del futuro lieto evento, lo svilupparsi del piccolo universo che andrà a costituire il nuovo nucleo familiare: la nascita di un bambino si accompagna alla nascita di una madre. Il percorso che ogni donna deve affrontare dal momento della sua personale annunciazione fino al momento del parto, evento di enorme impatto emotivo, è lungo, potenzialmente difficoltoso e influenzato da numerosi eventi e circostanze, oltre che dalle caratteristiche psicologiche, esperienziali, e genetiche di ogni nuova madre. La salute mentale della gestante è, quindi, un elemento di vitale importanza poiché condiziona sia il buon esito della gravidanza, che il successivo sviluppo psicofisico del nascituro. Negli ultimi decenni numerosi ricercatori hanno intrapreso studi volti ad acquisire con sempre maggior precisione dati riguardanti i quadri patologici relativi alla sfera affettiva durante la gravidanza e nel post partum.

La depressione è un grave disturbo dell'umore in grado di menomare la funzionalità della donna nel ruolo di madre. Con questa premessa, i dati sulla frequenza della depressione nel sesso femminile appaiono preoccupanti: circa il

25% delle donne sviluppa nel corso della vita un episodio depressivo, con particolare frequenza nel periodo tra i 18 e i 44 anni, ovvero il periodo della fertilità (Murray CJL, Lopez AD, 1996), e nonostante la gravidanza venga visualizzata nell'immaginario collettivo come un periodo fortemente protettivo per quanto riguarda il benessere psicofisico della futura madre, non vi sono evidenze di diminuzione della depressione nel periodo perinatale.

Lo *UK Confidential Enquiry into Maternal Deaths (CEMD)* indica che i disturbi psichiatrici sono responsabili del 12% delle morti materne, e il suicidio è causa di morte seconda solo ad eventi cardiovascolari (Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. 2005). Una recente review promossa dall'*Agency for Healthcare Research and Quality*, ha fornito dati epidemiologici precisi stimando un tasso di prevalenza di depressione minore e maggiore tra l'8,5% e l'11,0% durante la gravidanza, e tra il 6,5% e il 12,9% nel post partum (Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S. 2005), anche se si sospetta che questi dati siano variabilmente soggetti ad una sottostima dovuta sia ad una non corretta diagnosi clinica da parte del personale sanitario, sia ad una reticenza delle pazienti nell'esporre una sintomatologia che provoca vergogna. (Beck CT, Gable R. 2002, Milgrom J, Martin P, Negri L. 1999).

La depressione durante la gravidanza rappresenta altresì un fattore di rischio sia per l'andamento stesso della gravidanza (Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. 2000), sia per lo sviluppo della relazione madre-figlio (Cooper PJ, Murray L. 1995). La depressione materna sembra inoltre condizionare

negativamente lo sviluppo cognitivo e comportamentale del bambino (Whiffen VE, Gotlib IH. 1989, Cox AD, Puckering C, Pound A, Mills M. 1987, Breznitz Z, Friedman SL. 1988).

Numerosi dati di recente acquisizione supportano la tesi che un intervento di screening precoce, volto all'identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare un episodio depressivo maggiore, possa apportare un consistente beneficio nell'incidenza di tale disturbo: in particolare, studiando un gruppo di donne ad alto rischio nei 3 mesi successivi al parto, solo l'8% sviluppava episodi depressivi se correttamente trattata, contro il 16% del gruppo di controllo (Murray et al, 1993).

Risulta evidente come un intervento strutturato in questo ambito così delicato possa non solo apportare benefici alla singola paziente, con chiare ripercussioni sull'ambiente familiare e sociale, ma anche a livello di spesa sanitaria, rappresentando la depressione il 5,5% dei costi per patologia femminile (WHO, 2001), una cifra immensa, essendo la frequenza della depressione nelle donne sovrapponibile a quella delle malattie a decorso cronico, esclusi i disturbi cardiovascolari.

Nell'ultimo decennio sono stati condotti numerosi studi volti ad identificare i fattori di rischio di natura biologica e psicosociale della depressione in gravidanza e nel post partum, ma a tutt'oggi ben pochi interventi standardizzati sono stati messi in atto per ridurre l'incidenza della patologia perinatale in discussione.

2. Cenni Storici

La più antica documentazione sui disturbi mentali ad insorgenza nel postpartum risale ad Ippocrate (460-377 a.C.), il quale descrisse la “febbre puerperale”, che si manifestava con agitazione, delirium e “attacchi di mania”, quale conseguenza dell’intossicazione cerebrale indotta dal liquido lochiale dopo il parto (Thurtle, 1995). Nell’XI secolo, Trotula da Salerno, nel “*Passionibus mulierum curandarum*”, successivamente conosciuto come “Trotula Major”, descriveva la depressione puerperale come conseguenza di una gravidanza complicata: “... se il ventre risulta troppo umido, il cervello si riempie d’acqua fin sopra gli occhi, e di conseguenza questa uscirà da essi”. (Boggi Cavallo, 1994). Il dibattito sulle caratteristiche cliniche e l’eziologia dei disturbi mentali nel post partum iniziò nella metà del XIX secolo. Nel 1845 Esquirol descrisse una serie di patologie dell’umore postnatali e ne contestò la supposta associazione con l’allattamento (Esquirol, 1845). Marcè, in una serie di casi su 44 donne pubblicata nel 1858, suggerì che le malattie mentali nel post partum potessero essere classificate in due gruppi: quelle ad esordio precoce, caratterizzate soprattutto da sintomi cognitivi, quali la confusione o il delirio, e quelle con esordio tardivo, caratterizzate prevalentemente da sintomi fisici (Marcè, 1889). Nei decenni successivi la depressione nel post partum non venne considerata un’entità clinica distinta da altri disturbi mentali che si manifestavano in altri momenti della vita. Infatti, con i criteri diagnostici proposti da Kraepelin (1856-1926), le alterazioni dell’umore

legate alla gravidanza furono incluse nelle categorie della *dementia praecox*, della malattia maniaco-depressiva, degli stati neurotici e delle confusioni tossiche. Nel 1952 l'American Psychiatric Association (APA) rimosse il termine "post partum" dalla prima edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) e costruì uno schema diagnostico fondato esclusivamente sui sintomi della malattia (Hamilton, 1989). Le patologie mentali del post partum furono da allora in poi denominate disturbi schizofrenico, affettivo e tossico (Purely & Frank, 1993). Attualmente la nosologia del DSM-IV (APA, 1994) si limita ad includere il termine "depressione nel post partum" nella categoria specifica "disturbi dell'umore con esordio nel post partum". Secondo i Research Diagnostic Criteria (Spitzer et al., 1978) invece, si distinguono tre principali forme depressive nel puerperio: il *maternity blues*, la depressione minore (lieve, nevrotica o atipica), e la depressione maggiore. Accanto a queste va considerata la *psicosi puerperale*, che si pone in continuità clinica con gli altri disturbi affettivi menzionati, in una dimensione di gravità sempre maggiore di compromissione delle percezioni e del pensiero (Gitlin & Pasnau, 1989).

3. Classificazione dei quadri clinici puerperali

Il termine della gravidanza, che coincide con il momento del parto, rappresenta un punto di rottura nella vita di una donna, delineando il passaggio ad una nuova dimensione di sé, e necessita di uno sforzo adattativo che non sempre ha modo di essere compiuto con le modalità adeguate. Tra i fattori psicologici evidenziati nelle madri depresse particolare rilevanza rivestirebbero la perdita dell'identità sessuale e del ruolo di donna per il partner e la modificazione dell'aspetto fisico conseguente all'aumento di peso (Nilsson A & Almgren PE, 1970; Brown WA & Shereshefsky P, 1972; Jenkin W & Tiggemann M, 1997).

Nel processo di acquisizione di questa nuova identità di ruolo sono di cruciale importanza le esperienze dei primi giorni di maternità, il temperamento del nuovo nato e il supporto sociale disponibile: un adeguato supporto da parte del partner, dei familiari o degli amici in situazioni vitali stressanti rappresenterebbe un fattore protettivo contro lo sviluppo della depressione perinatale (Brugha TS et al, 1998; O'Hara MW & Gorman LL, 2004; Lancaster C et al, 2010).

Durante la gravidanza e nel post-partum è piuttosto frequente lo sviluppo di lievi disturbi psicologici: l'incapacità di adattarsi ai cambiamenti può costituire un fattore di stress per la madre, che talora vive sentimenti di inadeguatezza e di incapacità, anche quando esiste un adeguato supporto familiare (Margison F, 1982; Stuart S et al, 1998).

In diversi campioni clinici, tuttavia, sono stati rilevati con alta incidenza disturbi

ansiosi e disturbi depressivi di entità clinica (Eberhard-Gran M et al, 2003).

I *Research Diagnostic Criteria* (Spitzer et al, 1978) identificano tre quadri diversi per i disturbi della sfera depressiva: *maternity blues*, depressione minore e depressione maggiore (DM). A questi possiamo aggiungere il raro ma importante per la potenziale gravità delle sue complicanze, quando della psicosi puerperale.

3.1. *Maternity blues*

Il Maternity blues, anche definito “tristezza” del post-partum o “lacrime del latte”, rappresenta probabilmente la normale reazione ai drammatici cambiamenti fisiologici che si realizzano dopo il parto. E’ una turba transitoria dell’umore che si verifica nei primi giorni del postpartum con un picco tra il terzo e il quinto giorno e con remissione, in genere, intorno al decimo giorno o, più raramente, dopo qualche settimana. E’ un quadro psicopatologico piuttosto frequente nelle nuove madri, nelle diverse casistiche è riportata con una frequenza che va dal 50 al 75% (O’Hara MW et al, 1984).

Il quadro clinico è caratterizzato da labilità emotiva con facilità al pianto, flessione dell’umore, astenia, ansia, irritabilità, talora associati a lievi alterazioni di tipo cognitivo come difficoltà mnesiche e di concentrazione (Robertson E et al, 2004; Sit DK & Wisner KL, 2009).

Il persistere più a lungo dei sintomi, che si verifica in una piccola percentuale di casi, e l’intensità dell’alterazione dell’umore suggeriscono di riconsiderare la

diagnosi in quanto possono essere l'indizio dell'evoluzione verso una forma depressiva.

Il 20% delle donne che presenta il postpartum blues può avere un episodio depressivo nel corso dell'anno successivo al parto (Kennerley H & Gath D, 1989; Najman JM et al, 2000), ed il postpartum blues sembra associarsi ad un aumentato rischio di depressione maggiore (odd ratio= 3.8) e di disturbi d'ansia (odd ratio= 3.9) nei tre mesi successivi al parto (Reck C et al, 2009).

3.2. Depressione minore e Depressione maggiore

La depressione postpartum rientra in un quadro patologico di media gravità, insorge più frequentemente nelle prime sei settimane successive al parto.

Il DSM-IV TR (APA, 2000) consente di porre diagnosi di depressione postpartum quando tale disturbo si manifesti entro la quarta settimana dalla nascita del bambino. In realtà tale classificazione appare estremamente rigida e l'atteggiamento diagnostico-clinico è attualmente orientato a considerare un'espressione di depressione postpartum qualunque disturbo depressivo che si manifesti dal momento del parto sino a un anno da tale evento.

Nel puerperio e nel postpartum gli episodi depressivi risultano del tutto sovrapponibili come sintomatologia a quelli che interessano altre fasi della vita essendo caratterizzati da una flessione negativa del tono dell'umore, senso di colpa, irritabilità e labilità emotiva, anedonia, angoscia, disturbi del sonno,

anoressia ed alterazioni cognitive come riduzione dell'attenzione, della memoria e della capacità di concentrazione; questi disturbi sono spesso polarizzati sul tema della maternità ed esitano in un senso di inadeguatezza, nella sensazione di non essere in grado di provare sentimenti di amore per il proprio figlio, o al contrario in un'eccessiva preoccupazione per la cura del bambino (O'Hara et al., 1991).

La storia naturale della depressione puerperale può evolvere andando incontro ad una remissione spontanea entro i due mesi dall'esordio (Kumar & Robson, 1984), tuttavia è indispensabile una diagnosi precoce ed un trattamento tempestivo in quel 25% di casi non trattati in cui la patologia persiste ad un anno dal parto (Brockington, 1996), rappresentando questi episodi un fattore di rischio per il successivo sviluppo di depressione maggiore ad andamento cronico-ricidivante (Kumar & Robson, 1984; Nott, 1987; Warner et al., 1996; Wisner et al., 2002).

3.3. Psicosi puerperale

Sebbene questo quadro clinico non sia riconosciuto nella classificazione del DSM IV, con questo termine si indica una serie di manifestazioni psicotiche su base funzionale con evidente legame causale con la gravidanza e con il parto.

Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche esse sono dovute alla sovrapposizione di elementi psicotici su un quadro affettivo di fondo: deliri congrui e incongrui, allucinazioni, alterazioni del contenuto e della forma del pensiero, forte agitazione psicomotoria, disorientamento e variazioni repentine del tono dell'umore (Winser et al., 2003).

E' importante sottolineare come questo quadro rappresenti un'emergenza psichiatrica e si associ nel 5% dei casi a suicidio e nel 4% a infanticidio.

La storia naturale è caratterizzata da una prognosi grave, infatti si possono verificare recidive durante le successive gravidanze, nel 66% dei casi (Schoepf & Rust, 1994; Benvenuti et al., 1992), ma possono anche svilupparsi episodi psicotici non legati al puerperio nella stessa percentuale (Schoepf, 1994; Benvenuti et al., 1992; Videbech et al, 1995).

L'incidenza di questo fenomeno è dello 0,1-0,2% delle nascite, l'esordio è ascrivibile nell'80% dei casi alle prime due settimane dal parto (Kendell et al., 1987; Appleby et al., 1998), e nel 70% dei casi le manifestazioni psicotiche si associano ad un disturbo dell'umore come depressione maggiore o disturbo bipolare (McGorry & Connel, 1990).

3.4. Disturbi d'ansia

Nel periodo perinatale si può verificare l'insorgenza o la riacutizzazione di un disturbo della sfera ansiosa.

I disturbi d'ansia in gravidanza hanno ricevuto minor attenzione rispetto alla problematica della depressione pur essendo altrettanto comuni (Austin MP & Priest SR, 2005); gli studi a riguardo sono scarsi e, oltretutto, poco specifici e metodologicamente poco rigorosi.

L'individuazione di disturbi d'ansia durante il periodo gestazionale può creare delle difficoltà in relazione alla eventuale sovrapposizione con sintomi fisici

(iperemesi, vomito, nausea, affaticamento, astenia, disturbi del sonno) (Marcus M, et al, 2009) e psichici (paura della perdita del bambino, preoccupazione sullo stato di salute del feto, timore del cambiamento del corpo, preoccupazione riguardo il ruolo genitoriale, paura del parto), che sono propri dell'esperienza gravidica o per la sovrapposizione con manifestazioni di un disturbo d'ansia specifico (Panico, Disturbo Ossessivo Compulsivo, Disturbo d'ansia generalizzata) (Ross LE & McLean LM, 2006).

L'ansia durante la gravidanza è legata ad aspettative negative sulla maternità (Hart R et al, 2006), a difficoltà nell'adattarsi alle esigenze del ruolo materno (Barnett B et al, 1991) e allo sviluppo di altre forme di stress, in particolare la depressione postnatale (Austin MP et al, 2007. Heron J et al, 2004; Matthey S, 2004; Matthey S et al, 2003). Alcuni studi prospettici hanno riportato che i disturbi d'ansia sono tra i più forti fattori di rischio per lo sviluppo di depressione postnatale (Andersson L et al, 2003; Milgrom J et al, 2008; Rambelli C et al, 2009). La gravidanza sembra avere un ruolo protettivo verso alcuni disturbi d'ansia, come il disturbo di panico, mentre può rappresentare il momento di esordio per il disturbo ossessivo-compulsivo (Brockington I, 2004).

Nel postpartum i disturbi ansiosi sono comuni quanto la depressione (Austin MP & Priest SR, 2005). Frequente è il riscontro di Disturbo di Panico (Metz A et al, 1988; Altshuler LL et al, 1998) con polarizzazione sul timore di poter nuocere al proprio bambino; il cosiddetto "*panico del postpartum*", è una condizione caratteristica, nella maggior parte dei casi di entità lieve e abitualmente gestita in

ambito familiare, senza necessità di un intervento specialistico.

Il postpartum è, inoltre, considerato un periodo ad alto rischio per lo sviluppo di un disturbo ossessivo-compulsivo in relazione alle nuove e aumentate responsabilità a cui sono esposte le nuove madri dal momento della nascita del bambino (Fairbrother N & Abramowitz JS, 2007).

Aspetti tipici sono rappresentati dalle ossessioni di contaminazione, dai rituali di pulizia nei confronti del nuovo nato e dal timore di uccidere il bambino.

Inoltre, un fenomeno frequente è, che si manifesta con aspetti di tipo ossessivo, è il timore della “*morte improvvisa*” del neonato: tipicamente la madre si sveglia di continuo durante la notte per controllare le condizioni di salute del bambino, il colorito e la frequenza del respiro (Sit DK & Wisner KL, 2009).

Il *disturbo di panico*, la cui caratteristica essenziale è la presenza di attacchi di panico ricorrenti seguiti dalla preoccupazione persistente di averne ancora, in epoca perinatale si riscontra tra l'1,3 e il 2% dei casi (Ross LE et al, 2006). Sebbene la sintomatologia sia fondamentalmente analoga a quella riscontrabile nella popolazione generale, è relativamente comune che la donna in gravidanza tenda a sovrapporre i classici sintomi fobici con interpretazioni ansiogene riferite al bambino (Brockington IF et al, 2006). Gli studi presenti in letteratura sull'andamento del disturbo di panico in gravidanza sono fra loro discordanti: alcuni autori riportano un miglioramento della sintomatologia in tale periodo (Villeponteaux VA et al, 1992), mentre secondo altri il disturbo persiste durante

tutta la gravidanza e può perfino peggiorare, soprattutto nell'ultimo trimestre (Griez EJ, 1995).

Cohen (Cohen LS et al, 1996) riporta la tendenza ad un miglioramento nei soggetti che prima della gravidanza erano affetti da sintomatologia lieve e un'esacerbazione nei casi che presentavano sintomi più severi. Esiste invece un sostanziale accordo fra i vari autori relativamente all'aggravamento dei sintomi di panico nel puerperio (Cohen LS et al, 1994; Klein DF et al, 1994). Il miglioramento dei sintomi di panico in gravidanza e il peggioramento nel postpartum può essere spiegato chiamando in causa sia fattori ormonali che la teoria del *fals suffocation alarm* (Klein DF et al, 1993). Per quanto riguarda l'ambiente ormonale, va ricordato come, durante la gravidanza, le concentrazioni di estradiolo e progesterone aumentino di centinaia di volte e di come 4-5 giorni dopo il parto la loro concentrazione precipiti. Sia gli estrogeni (Thomson J et al, 1977) che il progesterone (Reddy DS et al, 2005) hanno effetto ansiolitico: i primi per la loro azione sui sistemi serotoninergico, noradrenergico e dopaminergico (Pandaranandaka J et al, 2006; Chakravorty SG et al, 1997), il secondo per la sua azione BDZ-simile sul sistema GABAergico. E' quindi comprensibile che il loro aumento in gravidanza possa determinare un miglioramento dei sintomi di panico e che la loro repentina riduzione nel postpartum possa causare invece un aggravamento. Secondo la teoria di Donald Klein del *fals suffocation alarm* (Klein D et al, 1993), il disturbo di panico potrebbe essere causato da un'abnorme sensibilità alla CO₂. In questi soggetti la soglia per l'attivazione del sistema che

monitorizza il soffocamento sarebbe più bassa facendo sì che il sistema si attivi anche in condizioni di pCO_2 normale. Durante la gravidanza, l'aumento del progesterone, che ha un effetto stimolante la respirazione, induce la tendenza alla iperventilazione e quindi una riduzione della pCO_2 . In accordo con questa teoria, la gravidanza porterebbe quindi ad un'attenuazione degli attacchi di panico, aumentando il divario fra i livelli di pCO_2 e la soglia per l'attivazione del sistema che monitorizza il soffocamento. Al contrario, durante il postpartum la brusca riduzione del Progesterone causerebbe un'improvvisa assenza di tale effetto con un conseguente aumento dei sintomi di panico (Bandelow B et al, 2006).

E' frequente la comorbidità del disturbo di panico con un quadro depressivo maggiore (50-60% dei casi), che comporta un ulteriore stress per la donna e l'aumento del rischio suicidiario, con il disturbo ossessivo compulsivo (DOC) (circa 30% dei casi) (Hirschfeld RM et al, 2001) e con il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) (dal 15 al 30% dei casi) (Regier DA et al, 1990). Il *GAD* è una condizione cronica caratterizzata da preoccupazione eccessiva e incontrollabile che si manifesta nella maggior parte del tempo per almeno sei mesi, accompagnandosi con sintomi quali astenia, scarsa concentrazione, irrequietezza, disturbi del sonno. Tale quadro clinico può preesistere alla gravidanza o insorgere in tale periodo, ponendo problemi di diagnosi differenziale con il più comune vissuto di apprensione o preoccupazione della donna che aspetta un figlio. Generalmente tali preoccupazioni non interferiscono con il funzionamento quotidiano della donna, tuttavia talvolta possono raggiungere

un'intensità pari a quella del GAD. In questo ultimo caso pare comunque più appropriata la diagnosi di disturbo dell'adattamento con ansia perché, a differenza del GAD, è ben identificabile un evento scatenante (gravidanza) e la durata è solitamente inferiore a sei mesi (Matthey S et al, 2003). Sutter-Dallay et al. (Sutter-Dallay AL, 2004) hanno effettuato uno studio su 497 donne utilizzando un'intervista strutturata nel terzo trimestre di gravidanza e la *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) alla sesta settimana postpartum. Circa il 25% delle donne valutate presentavano un disturbo d'ansia in gravidanza con una prevalenza di 1,4% per il disturbo di panico e di 8,5% per il GAD. Gli autori hanno inoltre rilevato come coloro che hanno manifestato un disturbo d'ansia in gravidanza, abbiano una probabilità circa tre volte maggiore di sviluppare un disturbo depressivo nel postpartum e sottolineano l'importanza di un corretto screening prenatale per un precoce trattamento del disturbo che possa anche ridurre il fattore di rischio per depressione puerperale. Risulta quindi particolarmente importante non sottovalutare le "preoccupazioni" della donna nel periodo perinatale quando esse si dimostrino rilevanti, non controllabili e non sensibili alle rassicurazioni o quando tale componente ansiosa persista per sei mesi ed oltre (Weisberg RB et al, 2002). Il DOC durante la gravidanza fa rilevare una prevalenza che risulta di poco inferiore (0,2-1,2%) ai dati sulla popolazione generale, mentre nel periodo postpartum addirittura superiore (2,7- 3,9%) (Abramowitz JS et al, 2003). Il DOC ad esordio perinatale sembra avere specifiche caratteristiche sintomatologiche: tutti gli autori concordano nel rilevare la presenza costante di ossessioni

aggressive, soprattutto del fare male al bambino. La presenza di simili pensieri intrusivi, con minore invasività, è stata però riscontrata anche in un ampio campione di neogenitori e ciò ha condotto ad una teoria evoluzionistica che interpreta tali pensieri in termini adattativi: il livello superiore di vigilanza protegge il bambino da rischi potenziali (Leckman JF et al, 1999). Tale attitudine comportamentale di pensiero, se associata a una vulnerabilità genetica, neurologica, o cognitiva in una donna in gravidanza e/o postpartum, può far esordire una patologia conclamata di tipo ossessivo compulsivo. Secondo un'accreditata teoria eziopatogenetica, sia l'esordio che l'esacerbazione della sintomatologia ossessivo-compulsiva sembrano dovuti a una disregolazione del sistema serotoninergico (Zohar J et al, 1987; Murphy DL et al, 1989; Wilsow JT et al, 1990) che risulta influenzato dalla fluttuazione del livello di estrogeni nel periodo perinatale. Altri ormoni attualmente studiati che appaiono coinvolti nell'eziopatogenesi dei disturbi psichici correlabili al parto sono la prolattina (Hanna GL et al, 1991) e l'ossitocina (Leckman JF et al, 1994) che, in particolare, tenderebbero ad amplificare la sintomatologia del DOC.

4. Epidemiologia

La Depressione Maggiore (DM) ha una prevalenza del 12,9% nel sesso femminile contro il 7,7% nel sesso maschile (Kessler et al, 1994). Le cause di tale disparità sono tuttora molto dibattute e verosimilmente sono di origine biologica, socioculturale e psicologica.

La predisposizione genetica (Weissman et al, 1987; Kendler et al, 1999), le componenti biologiche e una maggior sensibilità nell'affrontare eventi stressanti possono esserne la causa (Stewart et al, 2005).

L'insorgenza della depressione durante la pubertà può essere legata allo sviluppo sessuale; eventi drammatici come abusi sessuali durante l'infanzia o altri traumi possono predisporre soggetti già vulnerabili geneticamente all'insorgenza di quadri patologici (Kendler et al, 1999). Altri fattori determinanti possono essere il supporto sociale e familiare, la qualità delle relazioni interpersonali, lo stile cognitivo personale, come anche i cambiamenti ormonali in età puberale, durante la gravidanza e in meno pausa, fenomeni ai quali alcune donne sono particolarmente sensibili. (Stewart et al, 2003).

A conferma di tali tesi la *National Institute of Health (NIH)* e la *Food and Drug Administration (FDA)* auspicano l'introduzione all'interno di progetti di ricerca futuri, di donne in età riproduttiva, alla luce delle alterazioni neuroendocrine e psicosociali che accompagnano la gravidanza e il parto ed essendo la prevalenza “lifetime” della depressione unipolare nella popolazione generale stimata tra il

4,6% e il 17,1%.

L'esordio della sintomatologia depressiva viene collocato dallo studio ECA (Epidemiological Catchment Area), con un andamento tipicamente bimodale, nell'adolescenza (15-19 anni) e nella prima età adulta (25-29 anni) ed è rilevante come con l'inizio della pubertà l'incidenza di depressione nel sesso femminile sia doppia rispetto al sesso maschile (Kessler et al, 1998; Lewinsohn et al, 1998).

5. Ipotesi patogenetiche

Tra le ipotesi proposte per spiegare la maggiore suscettibilità del genere femminile allo sviluppo di un episodio depressivo, di particolare interesse appare la relazione esistente tra i mediatori del sistema nervoso centrale (SNC) e gli ormoni sessuali. Considerato che la depressione femminile si manifesta con frequenza più elevata nei periodi in cui l'assetto ormonale subisce importanti variazioni (menarca, gravidanza, puerperio e menopausa), è ipotizzabile che tra questi due sistemi esista una modulazione reciproca. Per esempio, bassi livelli di estrogeni sono stati associati alla depressione a insorgenza nel post partum e in menopausa, mentre le fluttuazioni cicliche di estrogeni e progesterone sarebbero alla base della sintomatologia che caratterizza la sindrome premenstruale (Fink et al, 1996, Summer et al, 1997).

5.1. Assetto ormonale

Le modificazioni endocrine che avvengono in varie fasi della vita di una donna sono ben note. L'ipotesi neuroendocrina sull'insorgenza di depressione in gravidanza e nel postpartum è attualmente una delle più accreditate nell'ambito della comunità scientifica, ed è un fervente oggetto di studio da parte di molti ricercatori; tuttavia i dati in letteratura risultano contraddittori.

a) Ormoni gonadici

Durante la gravidanza sono, più che in altri periodi della vita di ogni donna, sono state osservate brusche variazioni delle concentrazioni sieriche degli ormoni gonadici, con un incremento di **estrogeni e progesterone** che raggiunge i massimi livelli al momento del parto, per poi cadere bruscamente, con l'espulsione della placenta, fino a livelli 200 volte più bassi rispetto all'ultima settimana di gestazione, e permanere a queste concentrazioni fino al ristabilizzarsi del normale ciclo follicolare.

In concomitanza si assiste ad un progressivo aumento della concentrazione di **prolattina** fino a circa 10 volte rispetto ai normali valori del ciclo mestruale.

Allo stesso modo diversi altri **fattori di rilascio** neuroendocrino (GnRH, TRH, CRH e ACTH ed oppioidi endogeni) subiscono importanti fluttuazioni in questa fase (Ramaccioti et al, 2009).

Numerosi studi hanno cercato di evidenziare un'associazione tra le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di ormoni gonadici, e l'insorgenza di depressione nel postpartum: in particolare è stata proposta una casistica di donne affette da psicosi puerperale in cui è stato possibile misurare una caduta dei livelli plasmatici di estrogeni; al contrario due hanno evidenziato un sensibile aumento dei livelli di progesterone in donne affette da depressione post partum (Abou-Saleh et al 1998), e un sostanziale aumento in donne con psicosi puerperale (Feksi et al, 1984).

Tali dati risultano però essere contraddetti da indagini successive e pertanto non permettono di trarre delle conclusioni esaustive in merito al controllo degli ormoni

gonadici nella genesi dei disturbi psichiatrici nel postpartum.

Uno studio più recente ha ipotizzato una differente **sensibilità** delle donne affette alle fisiologiche variazioni ormonali, riproducendo in un gruppo di donne che avevano manifestato depressione postpartum e in un gruppo di controllo, le medesime condizioni ormonali della gravidanza: il 63% delle donne con anamnesi positiva per depressione ripresentava i sintomi affettivi, causati verosimilmente dalla sospensione ormonale, contro lo 0% del gruppo di controllo (Bloch et al, 2000).

Tale ipotesi risulterebbe confermata dall'elevata incidenza di *stress psicologico post-menopausale* in donne precedentemente affette da *maternity blues* e depressione postpartum.

Un ulteriore oggetto di studio da parte dei ricercatori è rappresentato dal **testosterone**, i cui livelli ematici risulterebbero diminuiti in donne depresse durante le ultime 3 settimane di gravidanza (Buckwalter et al, 1999).

E' importante sottolineare, in considerazione delle alterazioni della sfera emotiva, quanto tali modificazioni ormonali che risultano anche molto ampie, avvengano in un periodo di tempo relativamente breve, e quanto questo possa influenzare i delicati equilibri propri di una struttura complessa come il Sistema Nervoso Centrale.

I **meccanismi cellulari** specifici attraverso i quali gli ormoni gonadici influenzano l'attività di diverse aree del SNC, attualmente sconosciuti, sono oggetto di studio da parte di vari ricercatori, in virtù degli incoraggianti risultati ottenuti nell'ultimo

decennio.

L'interazione tra i due sistemi risulta particolarmente complessa e bilanciata da meccanismi molto delicati. Ciascun sistema sembra esercitare un'azione modulatrice sull'altro ed è ormai certa la presenza di recettori per gli ormoni gonadici e per i glucocorticoidi in diverse aree del SNC. Recettori per gli ormoni steroidei sono stati rinvenuti nell'amigdala, nell'ippocampo, nei nuclei anteriori dei gangli della base, nella corteccia, nel cervelletto, nel locus coeruleus, nei nuclei del rafe, nell'ipofisi e nell'ipotalamo (Stomati M et al, 1998). Recettori per gli estrogeni sono stati localizzati nell'area preottica e nell'amigdala (McEwen BS et al, 1988) e, a livello ipotalamico, nel nucleo ventro-mediale e arcuato (Herbison AE et al, 1995). Mentre un'attivazione del sistema neurotrasmettitoriale può avere un effetto modulatorio diretto sul legame degli

ormoni gonadici a livello del SNC, gli ormoni steroidei sembrano modulare la trasmissione neuronale attraverso diversi meccanismi: essi, infatti, possono mediare sia la sintesi sia il rilascio dei neurotrasmettitori, così come possono regolare l'espressione dei recettori e la plasticità e la permeabilità della membrana (Moss RL et al, 1997; Brann DW et al, 1995). E' stato suggerito, inoltre, che i recettori degli ormoni steroidei funzionino come fattori generali di trascrizione per realizzare l'integrazione delle informazioni neurali nel SNC (Mani SK et al, 1997). Tuttavia, è stato scoperto che gli steroidi possono anche produrre effetti rapidi sull'eccitabilità elettrica e sulla funzionalità sinaptica attraverso meccanismi diretti della membrana, quali i canali ionici, le proteine-G e i trasportatori dei

neurotrasmettitori (Wong M et al, 1996). Gli estrogeni hanno un'azione agonista nei confronti dei recettori serotoninergici, noradrenergici e colinergici e sembrano modulare anche i recettori dopaminergici D2.

Le conoscenze attuali portano a sostenere l'ipotesi che l'attività svolta a livello centrale non sia determinata dagli ormoni gonadici stessi, ma piuttosto da prodotti del loro metabolismo, quali allopregnanolone, 3-alfa, 5-alfa-THDOC, pregnenolone, ovvero sostanze denominate *Neurosteroidi*, sia in virtù della loro capacità di modulare la funzione neuronale, sia perchè prodotti, oltre che a partire dai loro precursori ormonali, anche dalle cellule neuronali stesse.

Queste sostanze esibirebbero un comportamento biologicamente differente rispetto ai loro precursori, non andando ad agire su recettori nucleari, ma piuttosto su recettori di membrana, in particolare sarebbero capaci di regolare l'attività di numerosi neurotrasmettitori, primo tra tutti il GABA A, la cui azione inibitoria sull'eccitabilità neuronale risulterebbe amplificata.

In particolare uno studio italiano ha dimostrato come i livelli di allopregnenolone in donne affette da *maternity blues* risultino diminuiti rispetto ai controlli; questo metabolita aumenta in maniera sostanziale nel corso della gravidanza, per poi diminuire bruscamente dopo il parto; la sua azione sarebbe quella di facilitare la trasmissione GABAergica con una conseguente diminuzione dei livelli di GABA nel liquor durante la gravidanza; in donne suscettibili a disturbi affettivi è stata ipotizzata l'incapacità di compensare una caduta più marcata dei livelli di GABA tramite un incremento di produzione (Nappi et al, 2001).

b) Amine biogene

Gli ormoni gonadici sarebbero anche in grado di modulare, direttamente o indirettamente, la secrezione di amine biogene, quali dopamina, serotonina e catecolamine.

Il ruolo del sistema dopaminergico è stato studiato approfonditamente.

In particolare si è evidenziato come gli estrogeni siano in grado di alterare l'attività della dopamina, soprattutto a livello nigrostriatale e mesolimbico.

Le variazioni dei livelli di estrogeni circolanti, come si verifica nel post-partum, potrebbero pertanto modificare l'attività della dopamina.

Sono stati eseguiti due studi che hanno dato risultati concordanti ed entrambi basati sulla somministrazione di un test volto a rilevare la risposta del GH all'apomorfina: l'apomorfina agisce infatti da agonista dei recettori D2.

Nello studio di Wieck et al (1991), la risposta del GH all'apomorfina è stata valutata in un gruppo di donne con anamnesi di psicosi affettiva, e quindi a rischio per psicosi puerperale, e in controlli sani. Le donne che ebbero una psicosi nel post partum la risposta del GH era significativamente più alta sia delle donne a rischio che non ebbero una ricaduta, sia delle donne del gruppo di controllo sane.

Nello studio di McIvor (1996), il medesimo test venne sperimentato in donne con storia di depressione maggiore, al fine di evidenziare se il test avesse un potere predittivo positivo per ricaduta dei sintomi. La risposta all'apomorfina risultava incrementata il quarto giorno del post-partum nelle donne che successivamente divennero depresse, ma non nelle donne che non presentarono ricaduta.

I recettori dopaminergici sembrano dunque ipersensibili a un determinato ambiente ormonale nelle donne predisposte allo sviluppo di disturbi post partum. Tale ipersensibilità potrebbe rappresentare una risposta compensatoria recettoriale all'azione degli estrogeni che, interagendo con i recettori dopaminergici, riducono la risposta alla dopamina.

Il sistema serotoninergico è stato meno studiato.

Tuttavia sembra che le alterazioni a livello di tale sistema neurotrasmettitoriale seguano un pattern diverso nella depressione post partum, rispetto alla depressione non puerperale.

Lo studio si è basato su un test volto a rilevare la capacità di legame del trasportatore piastrinico della serotonina (SERT). Esiste infatti una similarità farmacologica tra piastrine e neuroni secernenti serotonina: ciò permette di ottenere un modello della funzione serotoninergica cerebrale.

Lo studio indica che nelle donne con depressione post partum l'affinità di legame del SERT per la paroxetina marcata è inferiore rispetto ai controlli.

Tale ridotta affinità sarebbe da imputarsi a sua volta alle brusche variazioni dei livelli estrogenici, che dunque contribuirebbero alla maggiore vulnerabilità della donna nel post partum, anche a causa del loro impatto sul sistema serotoninergico.

c) Asse ipotalamo-ipofisi-surrene e tiroide

In gravidanza l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene va incontro a significative variazioni funzionali, con un incremento del CRH e un sostanziale decremento della sua proteina legante, con conseguente increzione delle concentrazioni plasmatiche di ACTH e cortisolo.

Una mancata normalizzazione dell'attività di tale sistema dopo il parto potrebbe essere implicata nella genesi dei disturbi dell'umore nel post partum.

Mancano tuttavia degli studi completi che dimostrino un'associazione significativa tra blues, depressione e psicosi post partum e i livelli di cortisolo plasmatici o dei suoi metaboliti urinari.

Tuttavia, uno studio su 17 donne eutimiche a inizio gravidanza, ha dimostrato che coloro che sviluppavano blues e depressione post partum mostravano una più marcata soppressione della risposta dell'ACTH al CRH. Sulla base di questi risultati, è stato ipotizzato che l'ipercortisolismo dell'ultima fase della gravidanza sopprima il surrene nel post partum e che, in assenza di un pronto ripristino, il persistere di tale soppressione possa contribuire alle alterazioni dell'umore in senso depressivo.

Anche la tiroide è stata presa in considerazione, poiché l'incidenza di disfunzioni tiroidee aumenta nel post partum. Uno studio del 1999 ha anche evidenziato una comorbidità tra disturbi della funzione tiroidea e depressione post partum.

Tuttavia, nella maggior parte delle donne, la funzionalità ghiandolare al termine della gestazione non sembra compromessa.

È stato invece dimostrato da numerosi studi che, anche in assenza di patologia tiroidea conclamata, il riscontro di positività di anticorpi anti-tiroidei correla con un aumentato rischio di sviluppare sintomi depressivi nel post partum.

d) Prolattina

È noto come l'allattamento al seno promuova una migliore simbiosi madre-bambino. È altresì noto che da un punto di vista neuroendocrino, tale fisiologico processo è garantito da un progressivo aumento dei livelli di prolattina durante tutta la gravidanza.

La prolattina serica, successivamente al parto, diminuisce o meno a seconda che l'allattamento avvenga o meno.

Donne con depressione postpartum, in uno studio di Abou-Saleh et al (1998), mostravano inferiori concentrazioni sieriche dell'ormone e che bassi livelli di prolattina correlavano con un maggior rischio depressivo.

5.2. Alterazioni del ritmo sonno-veglia

Sia in gravidanza che nel post partum si assiste ad alterazioni del sonno, consistenti in prolungata latenza del sonno, maggior numero di risvegli notturni, diminuzione del tempo totale di sonno e soppressione dello stadio 4 in gravidanza, seguiti dal ristabilirsi dello stadio 4 e a una riduzione della fase REM nel post-partum.

Gli studi eseguiti sembrano evidenziare che la perdita di sonno secondaria a travaglio prolungato e parto notturno sia un evento possibilmente scatenante depressione e, ancor più, psicosi puerperale.

Si è recentemente posta maggiore attenzione sul ruolo della ghiandola pineale e, nella fattispecie, della melatonina: tale ormone agisce infatti come un antipsicotico endogeno, esercitando il blocco presinaptico dei recettori dopaminergici a livello limbico. Una riduzione della melatonina, pertanto, potrebbe disinibire tale circuito, risultando nella manifestazione dei sintomi psicotici.

6. Fattori di rischio

L'eziologia e la patogenesi di dei disturbi depressivi in gravidanza, così come il ruolo specifico dei singoli fattori di rischio nella genesi delle condizioni in studio, è a tutt'oggi motivo di dibattito. Due metanalisi approfondite (O'Hara & Swain., 1996; Beck, 2001) condotte su 70 studi e valutando oltre 12000 pazienti hanno permesso di stratificare i fattori di rischio in diversi livelli di impatto sulla base del coefficiente di Cohen (effect-size) (Cohen LS, 1988), che dà una misura della forza di associazione tra depressione e fattori di rischio, che possono essere così distinti così in tre gruppi: fattori di rischio da forti a moderati, fattori di rischio moderati e fattori di rischio deboli.

6.1. Fattori di rischio da forti a moderati:

a) Depressione e ansia

Secondo diversi studi episodi depressivi e stati d'ansia, sia pregressi che durante la gravidanza, rappresentano un importante fattore di rischio per lo sviluppo dei medesimi disturbi nel postpartum (Beck, 2002; Robertson et al., 2004; Leigh & Milgrom, 2008). La depressione prenatale è considerata il principale fattore predittivo per lo sviluppo di DPP (Milgrom e coll., 2008). L'ansia pregressa e prenatale rappresentano importanti fattori di rischio (Beck, 2001). Studi precedenti

suggeriscono che l'ansia in gravidanza aumenta il rischio di sviluppare una DPP (Dalton, 1971). O'Hara and Swain (1996) tramite una metanalisi hanno valutato 14 studi con oltre 3000 pazienti che avevano avuto una precedente storia di disturbi psichiatrici o depressione post partum, concludendo che queste donne avevano un maggior rischio di sviluppare depressione post partum, e che questo fattore aveva un impatto da forte a moderato sull'insorgenza della patologia. Sutter-Dallay et al. (2004) suggeriscono che le donne con disturbi d'ansia in gravidanza abbiano una probabilità 2.6 volte (95% CI 1.1-6.1) maggiore di presentare punteggi alti alla Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) nel post-partum.

b) Anamnesi psichiatrica pregressa

La familiarità per disturbi psichiatrici o una storia clinica positiva sono considerati fattori predittivi per lo sviluppo di morbidità nel postpartum (Steiner & Tam, 1999) anche se con un impatto inferiore rispetto a quello atteso. I risultati delle due metanalisi evidenziano come il fattore di Cohen risulti in realtà inferiore a quanto ipotizzabile; va comunque sottolineato che, negli studi utilizzati, la ricerca della familiarità psichiatrica risultava metodologicamente problematica. Al contrario, gli studi che hanno valutato questo fattore di rischio con metodi più analitici ed indagini più accurate hanno evidenziato lo stretto legame tra familiarità e rischio di ammalarsi. O'Hara and Swain (1996) hanno esaminato circa 900 pazienti che avevano partecipato a 6 diversi studi riguardanti questa associazione concludendo che non vi fosse un'associazione significativa tra una storia psichiatrica familiare

positiva e lo sviluppo di una depressione post partum. Tuttavia Johnstone et al (2001) hanno trovato un lieve aumento del rischio di sviluppare la patologia depressiva in un campione di 490 donne con anamnesi familiare psichiatrica positiva (Stewart DE et al, 2003).

c) Eventi stressanti

Il rapporto tra eventi di vita e l'insorgenza della depressione è ben definito (Brown & Harris, 1978). Esperienze come la morte di una persona cara, separazione o di divorzio, la perdita di un lavoro o il trasloco sono noti per causare stress e possono innescare episodi di depressione anche in soggetti senza precedenti storie di disturbo affettivo. Gravidanza e parto sono spesso considerati come eventi di vita stressanti e possono portare a depressione (Holmes e Rahe, 1967). Tuttavia, alcuni ricercatori hanno studiato gli effetti di ulteriori eventi di vita stressanti che le donne sperimentano durante la gravidanza e il puerperio. Questi eventi finiscono per indurre un ulteriore stress in un momento in cui le donne sono vulnerabili, e possono rappresentare un nesso causale nell'insorgenza della depressione post partum.

Paykel et al (1980), utilizzando uno studio retrospettivo, hanno scoperto che eventi di vita negativi classificati come moderati o gravi sono stati associati ad una maggiore probabilità di diagnosi clinica di depressione.

Allo stesso modo O'Hara, Rehm e Campbell hanno evidenziato che eventi stressanti dall'inizio della gravidanza fino circa 11 settimane dopo il parto sono

stati associati con alti livelli di sintomatologia depressiva e una maggiore probabilità di diagnosi di depressione post-partum (O'Hara, Rehm, & Campbell, 1982; O'Hara, Rehm, & Campbell, 1983).

Hopkins, Campbell e Marcus (1987) non hanno trovato alcuna associazione tra eventi di vita e depressione post partum, così come altri due studi di grande rilevanza (Holmes et al, 1967;.. Kumar et al, 1984).

Una delle difficoltà di valutazione nella possibile relazione tra eventi di vita e l'insorgenza di depressione post partum è il disegno dello studio. La raccolta retrospettiva dei dati può comportare una sopravvalutazione nella segnalazione degli eventi (forse inconscia) tentando di individuare l'evento stressante come una possibile causa della malattia. La raccolta prospettica dei dati elimina questa fonte di distorsione, poiché l'insorgenza di depressione post partum non è nota a priori. Nella recente meta-analisi, O'Hara e Swain hanno analizzato 15 studi, che comprendono dati su oltre 1000 soggetti, registrati in modo prospettico, sugli eventi della vita. Gli autori trovano una relazione da forte a moderata tra l'esperire un evento di vita stressante e lo sviluppare una depressione post-partum ($\delta = 0.60$, 95% CI: 0,54 / 0,67).

Tuttavia, c'era eterogeneità geografica tra i vari studi a riguardo: studi condotti in Gran Bretagna e in Nord America hanno mostrato forti associazioni tra depressione post partum e recenti eventi di vita stressanti, mentre gli studi giapponesi hanno mostrato una associazione non significativa. Le ragioni di questa discrepanza non sono note. Uno studio più recente condotto da Lee et al.

(2000) a Hong Kong non ha trovato alcuna associazione tra eventi di vita e depressione post partum.

Beck (2001) ha usato una misura meno rigorosa nel valutare gli eventi di vita ed ha analizzato gli studi che misuravano lo stress percepito all'interno gravidanza e il primo puerperio; ha incluso 16 studi con oltre 2300 soggetti ed ha trovato una relazione moderata tra livelli di stress percepito e la sintomatologia depressiva post partum.

d) Variabili personali

L'interazione tra la vulnerabilità personale e meccanismi ambientali rappresenta un potenziale rischio per lo sviluppo di depressione: eventi psicosociali sfavorevoli vissuti durante la gravidanza avrebbero un impatto del tutto simile, nello sviluppo di episodi depressivi nel postpartum, rispetto ad eventi traumatici subiti al di fuori della gravidanza per l'insorgenza di depressione in donne non gravide (Brown et al, 1978). Nelle gravidanze che si verificano in un contesto sociale problematico il rischio di sviluppare depressione è potenzialmente aumentato.

Sebbene il peso di questi fattori di stress nel periodo della gravidanza sia ben noto, è tuttora sconosciuto il loro impatto a lungo termine, non siamo infatti in grado di stabilire quanto tali *life events* siano implicati nell'insorgenza di depressione in altri periodi di vita: eventi stressanti esperiti durante la gravidanza potrebbero avere un impatto negativo sulla salute mentale della donna anche in periodi

successivi. A supportare tale ipotesi esistono dati su gravidanze in età adolescenziale, in assenza di un adeguato supporto da parte del partner, che risultano essere maggiormente associate al rischio di depressione maggiore e patologie psichiatriche in generale nell'età adulta (Harris T et al, 1987, 1990; Maughan B et al, 1997).

e) Supporto sociale

E' stato ipotizzato che la percezione di un sostegno sociale attraverso amici e parenti durante i periodi di stress possa essere un fattore protettivo contro l'insorgenza di depressione (Brugha et al., 1998).

Il sostegno sociale è un concetto multidimensionale. Fonti di supporto possono essere un coniuge, parenti, amici o colleghi. Esistono tra l'altro diversi tipi di supporto sociale: un supporto informativo (ad esempio la consulenza), un supporto strumentale (in termini di aiuto pratico o alleggerimento da carichi di lavoro) e un sostegno emotivo (manifestazioni di stima o cura).

I ricercatori hanno anche esaminato gli effetti del sostegno percepito (la percezione generale di una persona o le aspettative nei confronti di persone appartenenti alla propria rete sociale ed al loro ruolo di assistenza) ed il sostegno ricevuto (in cui gli effettivi scambi di supporto potevano essere direttamente osservati o misurati).

Studi recenti hanno dimostrato che l'isolamento sociale percepito (o la mancanza di supporto sociale) è un forte fattore di rischio per lo sviluppo di sintomi

depressivi nel post partum (Forman et al, 2000;.. Seguin et al, 1999). Tuttavia, ci possono essere differenze tra sostegno percepito e sostegno ricevuto. Logsdon et al (2000) ha studiato il sostegno sociale tra donne afro-americane a basso reddito in gravidanza: dal suo studio è emerso come vi sia una relazione significativa tra il sostegno percepito e la sintomatologia depressiva mentre non vi era alcuna relazione con il sostegno ricevuto, confermando i risultati degli studi precedenti.

O'Hara, Rehm e Campbell (1983) hanno studiato il supporto sociale percepito ed hanno scoperto che le donne depresse avevano riferito un carente supporto da parte del coniuge; tuttavia questo dato non risulta significativo poiché donne non depresse esprimevano un ugualmente carente supporto da parte del partner. Un risultato analogo è stato evidenziato per quanto riguarda il supporto offerto da amici, parenti e genitori di donne depresse, per quanto riguarda il periodo del puerperio, ma non nel periodo della gravidanza. Questi dati sono stati confermati da un successivo studio dello stesso O'Hara (1986).

Cutrona (1984) ha rilevato che diverse dimensioni di supporto sociale percepito valutate durante la gravidanza sono risultate predittive dell'entità dei sintomi depressivi dopo il parto. Sorprendentemente, il più forte fattore predittivo riguardava la disponibilità di una compagnia ed il senso di appartenenza ad un gruppo di altri simili, piuttosto che la qualità del rapporto con il partner.

O'Hara e Swain (1996) hanno esaminato 5 studi in cui sono stati misurati i livelli complessivi di sostegno sociale durante la gravidanza, sulla base di oltre 500 soggetti. Essi hanno scoperto che c'era una forte relazione negativa tra il sostegno

sociale e la depressione post partum ($\delta = -0,63$, 95% CI $-0,75 / -0,51$). Ciò suggerisce che le donne che non ricevono un buon supporto sociale durante la gravidanza hanno più probabilità di sviluppare la depressione post partum. Questo concetto è stato confermato in un recente studio che ha sostenuto come il sostegno informatico ricevuto da un gran numero di membri dei social network era protettivo contro la depressione post partum (Seguin et al., 1999).

Per cercare e approfondire il concetto di sostegno sociale, O'Hara e Swain hanno studiato il sostegno sociale percepito offerto dal padre del bambino ed hanno trovato un rapporto da forte a moderato ($\delta = -0,53$, 95% CI $-0,67 / -0,39$). Tuttavia non vi era eterogeneità nei risultati degli studi a causa delle differenti valutazioni della depressione, pertanto gli autori hanno concluso che un basso sostegno da parte del padre non era di per sé significativamente associato con la diagnosi di depressione post partum, ma che uno scarso supporto generale è correlato, in modo negativo, con la gravità dei sintomi depressivi.

6.2. Fattori di rischio moderati

a) Fattori psicologici

Anche se non più utilizzato nei moderni sistemi di classificazione, il termine “nevrotico” viene comunemente utilizzato nei questionari per la valutazione della

personalità, descrivendo condizioni di stress caratterizzate da tensione, insicurezza, ansia e scarsa autostima; diversi studi hanno evidenziato come questo tratto di personalità possa rappresentare un fattore di rischio moderato (Hall et al., 1996; Lee et al., 2000; Johnstone et al., 2001). Allo stesso modo uno stile cognitivo negativo, caratterizzato da pessimismo, rabbia o ruminazione potrebbe contribuire all'insorgenza di depressione (O'Hara & Swain, 1996).

b) Transizione di ruolo

Tentoni ed High (1980) hanno ipotizzato che la depressione del post-partum sia in parte legata alla perdita delle aspettative del ruolo femminile, ruoli che negli ultimi 50 anni hanno subito notevoli modificazioni (Tentoni e High, 1980).

Alcuni studi hanno considerato, come fattore predittivo di depressione, il conflitto di ruolo a cui la madre è sottoposta (Yalom, Lunde, Moss e Hamburg, 1968; Melges, 1968; Brown, et al., 1972).

In un campione di giovani madri, è stato utilizzato un questionario che valutava le attitudini materne (Maternal Attitudes Questionnaire) riguardo ai cambiamenti di ruolo, alle aspettative create dalla maternità e a quelle legate al nuovo ruolo di madre. Dai risultati emergeva che le donne con DPP presentavano un assetto cognitivo più labile rispetto alle madri non depresse. (Warner e coll., 1997).

Tra i fattori psicologici evidenziati nelle madri depresse, particolare rilevanza rivestirebbero l'ambivalenza, la perdita dell'identità sessuale e del ruolo di donna per il partner e la modificazione dell'aspetto fisico conseguente all'aumento di

peso (Jenkin e Tiggemann, 1997).

Alcune ricerche hanno dimostrato che i sintomi depressivi sono più rappresentati nelle madri con più bassi livelli di autostima (Hall, Kotch, Browne, Rayens, 1996).

c) Rapporto di coppia

Diversi studi ben disegnati (Braverman e Roux, 1978; Kumar et al, 1984) hanno riportato un aumento del rischio di depressione post partum nelle donne che soffrono di problemi coniugali durante la gravidanza.

Hopkins et al. (1987), tuttavia non sono riusciti a confermare tale conclusione. È stato sottolineato come donne con la depressione post partum percepivano un minor supporto da parte del partner rispetto alle donne non affette da depressione e come queste differenze erano evidenti solo dopo il parto e non durante la gravidanza (O'Hara, 1986; O'Hara et al., 1983).

Il rapporto coniugale è stato valutato tra gli studi utilizzando una varietà di strumenti diversi, il cui erano presenti varie limitazioni. La gamma di misura è passata da una scala Likert semplice in cui le donne indicavano il livello di soddisfazione nei confronti della loro relazione, a misure standardizzate come la Dyadic Adjustment Scale (DYAS) (Spanier, 1976)

In precedenza era emerso che donne con depressione post partum avevano valutato il supporto da parte dei loro mariti come insoddisfacente, tuttavia è difficile sapere se la loro sintomatologia depressiva aveva influenzato la percezione del loro rapporto.

Misure globali

Gli studi che ha valutato rapporto coniugale con misure più globali come le scale Likert o attraverso domande aperte sono state valutate in due metanalisi. Beck ha analizzato 14 studi comprendenti oltre 1500 soggetti, mentre O'Hara e Swain hanno valutato 8 studi di oltre 950 soggetti. Beck ha scoperto una moderata associazione tra un'insoddisfacente relazione coniugale e depressione post partum, mentre O'Hara e Swain hanno riportato una debole correlazione negativa. E' interessante notare come metodi di valutazioni diversi producano risultati differenti: la valutazione del rapporto con il partner non era predittiva se indagato attraverso un colloquio tipo intervista, mentre lo era attraverso la somministrazione di un questionario anonimo; il motivo di questa discrepanza appare chiaro e lo possiamo ricercare nella riluttanza da parte dell'intervistata a discutere apertamente del rapporto con il proprio compagno, mentre questo risulta molto più facile attraverso un questionario anonimo, dato che promuove lo strumento del questionario come più sensibile.

DYAS

O'Hara e Swain (1996) hanno esaminato l'associazione depressione e rapporto coniugale, concentrandosi sugli studi che hanno utilizzato la Dyadic Adjustment Scale (DYAS). Le DYAS è una misurazione self-report standard della qualità del rapporto coniugale.

I risultati di 6 studi, su oltre 1100 soggetti che hanno utilizzato il DYAS, ha

indicato una piccola ma significativa relazione negativa tra la soddisfazione coniugale e l'incidenza di PPD ($\delta = -0,13$, 95% CI - 0,20 / -0,06).

6.3. Fattori di rischio deboli

a) Complicanze ostetriche

Eventi negativi come minaccia d'aborto, preeclampsia, travaglio precoce o parto cesareo, sarebbero considerati fattori predittivi di lieve entità (Lee & Slade, 1996; Warner et al., 1996; O'Hara & Swain, 1996; Johnstone et al., 2001). Particolare attenzione è stata posta in diversi studi sulla differenza tra parto naturale e parto cesareo, associati rispettivamente ad un buon livello di autostima con scarsa incidenza di depressione postpartum nel primo caso, e bassi livelli di autostima e maggior frequenza di sviluppo di depressione postpartum dopo un parto cesareo, in particolar modo se pianificato in anticipo (Hannah et al., 1992; Boyle et al., 1996). In definitiva nella loro meta-analisi, O'Hara e Swain (1996) hanno incluso 13 studi comprendenti oltre 1350 soggetti esaminando gli effetti dei fattori ostetrici ed hanno concluso che questi hanno un effetto limitato (0.26) nello sviluppo di depressione post-partum. Studi più recenti invece non hanno rilevato alcuna relazione complessiva statisticamente significativa tra fattori ostetrici e la depressione post-partum. Ad esempio, due grandi studi indipendenti da parte di

Warner et al. (1996) (N = 2375) e Forman et al (2000) (N = 5292), non hanno evidenziato alcuna relazione statistica tra complicanze ostetriche e depressione postpartum.

Analogamente, Johnstone et al. (2001) (N = 490) non hanno riportato alcuna associazione tra la storia ostetrica o particolari complicazioni della gravidanza e del bambino e la depressione post-partum. Josefsson et al. (2002), nel loro studio caso-controllo (n = 396), hanno riportato una simile associazione non significativa tra le complicanze e la depressione a 6 mesi dal parto.

Anche l'associazione tra taglio cesareo e depressione post partum è stata messa in discussione da diversi studi: Warner et al (1996) e Forman et al (2000) non hanno evidenziato alcuna associazione significativa tra l'evenienza di un parto cesareo d'emergenza ed il successivo sviluppo di una depressione post partum. Tale dato viene confermato da uno studio successivo condotto da Johnstone et al. (2001).

L'effetto di una gravidanza pianificata rispetto ad una non desiderata nello sviluppare una successiva depressione è stato studiato da Beck (1996), valutando 6 studi e 1200 pazienti: l'autrice ha trovato una relazione significativa tra una gravidanza non programmata e l'insorgenza di depressione 6 settimane dopo il parto in un campione di 2375 donne (Stewart DE et al, 2003).

b) Fattori socioeconomici

La disoccupazione, un basso reddito ed un basso livello culturale sono da sempre considerati fattori di rischio per lo sviluppo dei disturbi mentali ed in particolare

per la depressione (WHO, 2001). Alcune evidenze suggeriscono che questi fattori giochino un piccolo, ma significativo ruolo, anche nello sviluppo di DPP.

Il basso reddito, la presenza di problemi finanziari, lo stato lavorativo del partner, lo stato socio-economico meno elevato avrebbero una relazione significativa con la DPP e questi aspetti si manterrebbero costanti anche in paesi e culture diverse (O'Hara e coll., 1996; Warner e coll., 1996; Seguin, Potvin, Denis, e Loiselle, 1999; Lee e coll., 2000). La povertà sembra essere associata ad un tasso due volte superiore di depressione nel post-partum (Graff e coll., 1991); le condizioni socio-economiche avverse appaiono amplificare gli effetti negativi della DPP sullo sviluppo del bambino (Cohen, Robertson, Goldstein, Sichel, Grush e Weinstock, 1997).

Hamark e coll. (1995), in uno studio condotto in Svezia, notava che più sfavorevole era lo stato sociale, tanto maggiore era la probabilità di sviluppare DPP (Hamark, Uddenberg, Forssman, 1995).

Heitler (1976) rilevava il rapporto esistente tra sviluppo di depressione nelle giovani madri e la situazione economica - familiare e l'affidabilità occupazionale del partner, evidenziando come la nuova famiglia apporti un cambiamento al menage economico della coppia e come questo possa rappresentare un fattore psicologico negativo per la madre.

6.4. Fattori non associati alla depressione post partum

Fattori quali età materna (rischio superiore per donne di età inferiore ai 18 anni),

scolarità, durata del rapporto con il compagno non sembrano essere associati al rischio di depressione. Alcuni autori hanno correlato l'età anagrafica con la maggiore suscettibilità allo sviluppo di un disturbo depressivo; le primipare, più o meno giovani, sembrano essere più rischio di sviluppare un episodio depressivo (Uddenberg et al, 1975). Yalom et al. (1968) hanno sostenuto, tuttavia, che questo rischio è associato alla precocità del menarca piuttosto che all'età della prima gravidanza. In passato, la dimissione troppo precoce dall'ospedale è stata considerata un fattore di rischio più significativo rispetto a variabili sociodemografiche, ostetriche o psicosociali (Hickey et al, 1997). Il sesso del bambino, negli studi condotti in Occidente, non ha mostrato alcuna significatività. Al contrario, nei Paesi in cui come primogenito è atteso il maschio (per esempio, India o Cina), il sesso del bambino risulta essere un fattore di rischio significativo.

7. Strumenti di prevenzione

L'identificazione precoce dell'entità del rischio di sviluppare una depressione post partum è fondamentale per il successo della prevenzione. I fattori di rischio associati con lo sviluppo di tale patologia sono stati ampiamente studiati ed includono elementi della storia genetica ormonale e riproduttiva della donna, come anche esperienze di vita (Beck CT, 2001). I fattori biologici che ricorrono con una frequenza tale da essere associati all'aumento del rischio di depressione comprendono periodi di umore depresso o ansia durante la gravidanza, una storia pregressa di depressione o di sindrome disforica premestruale o una storia familiare di depressione (Beck CT, 2001; Robertson E et al, 2004; Bloch M et al, 2006; Matthey S et al, 2004). I fattori psicosociali predittori di depressione includono eventi stressanti e mancanza di supporto sociale (Dennis CL et al 2004; Beck CT, 2001; Robertson E et al, 2004; Matthey S et al, 2004). Numerosi altri fattori come ad esempio un basso stato socioeconomico, bassa autostima in particolar modo focalizzata sull'abilità genitoriale, complicanze ostetriche, temperamento difficile del figlio, una gravidanza non programmata sono fattori predittivi meno associati con l'insorgenza di depressione dopo il parto ((Beck CT, 2001; Robertson E et al, 2004; Matthey S et al, 2004; Goyal D et al, 2010).

7.1.Strumenti di valutazione di rischio

Sebbene diversi strumenti siano stati creati per identificare donne con fattori di rischio riconosciuti, le modalità attualmente esistenti hanno bassa sensibilità e basso valore predittivo. Inoltre, alla mancanza di uno strumento ben validato, si aggiunge il disaccordo dei clinici su quale sia la tempistica più efficace per valutare il rischio prenatale. Il PDPI-R è un questionario self-report basato sui risultati di metanalisi e sembra aver un buon valore predittivo positivo ma può escludere alcuni veri positivi (Austin MP et al, 2005; Oppo A et al, 2009).

a) Valutazione del rischio clinico per la prevenzione primaria

gli elementi chiave per una valutazione clinica includono:

- storia di episodi depressivi, inclusi episodi nel post partum;
- storia di disforia premestruale;
- storia familiare di depressione
- stress passati e presenti;
- disponibilità di supporto sociale, soprattutto quelli di assistenza pratica per la cura del bambino;
- atteggiamento della paziente nei confronti della gravidanza e della conseguente transizione di ruolo incluse le sue aspettative di essere madre.

Per quello che concerne la prevenzione primaria un'ottimale valutazione del rischio dovrebbe avvenire durante un colloquio programmato prima del

concepimento, quando la donna sta ancora valutando o pianificando la gravidanza. I clinici possono aumentare verosimilmente il successo della prevenzione tramite un incoraggiamento della valutazione dei fattori di rischio nelle pazienti con depressione che sono in età riproduttiva.

b) Screening e valutazione per la prevenzione secondaria e terziaria

la chiave della prevenzione secondaria e terziaria è una precoce identificazione e trattamento dei sintomi della depressione perinatale. Esistono numerosi dati che indicano che uno screening strutturato è significativamente più efficace alle valutazioni cliniche di routine nella determinazione tempestiva della depressione perinatale (Gjerdingen DK et al 2007). Due strumenti di screening sono l'Edinburgh Postnatal Depression Scale (Gibson J et al, 2009) e il Patient Health Questionnaire-9 (Kroenke K et al, 2001). La prevenzione terziaria include valutazioni delle interazioni madre-figlio e la capacità della madre di prendersi cura del bambino (Fowles ER et al, 2006) volti a determinare quanto interventi specifici siano necessari per il supporto all'educazione dei figli.

7.2.Strategie preventive

Uno degli approcci per identificare una strategia preventiva prevede l'identificazione dei fattori protettivi più significativi e successivamente delineare

un piano individuale per aiutare ogni paziente.

Una donna possiede i fattori protettivi per affrontare in maniera ottimale la gravidanza e il post partum quando:

- è protetta dagli effetti delle variazioni ormonali e neurotrasmettitoriali;
- ha abilità eccellenti nel gestire lo stress;
- sa procurarsi un adeguato supporto sociale;
- ha una dieta sana che include nutrienti essenziali;
- ha almeno 30 minuti al giorno di attività fisica nella maggior parte dei giorni;
- ha una sufficiente esposizione alla luce e un adeguato ciclo sonno-veglia;
- ricorre all'allattamento al seno nel caso in cui lo voglia;
- desidera la gravidanza.

Gli interventi preventivi possono essere rappresentati da farmaci antidepressivi, psicoterapia cognitivo-comportamentale, psicoterapia interpersonale, un adeguato supporto sociale, gestione e riduzione dello stress, miglioramenti nella dieta, esercizio fisico e igiene del sonno, supporto nell'allattamento, pianificazione familiare.

a) Farmaci antidepressivi

I farmaci antidepressivi possono essere indicati per donne con una storia di episodi di depressione maggiore sensibile al trattamento farmacologico; studi randomizzati hanno dimostrato una significativa riduzione della ricorrenza di episodi depressivi maggiori con sertralina (Wisner KL et al, 2004) ma non con

nortriptalina (Wisner KL et al, 2001). Quando si valuta l'uso preventivo di farmaci antidepressivi in donne asintomatiche, una questione chiave è rappresentata dalla tempistica con cui iniziare il trattamento. Uno studio sulla sertralina ha dimostrato che l'utilizzo di questa molecola immediatamente dopo il parto risulti efficace. Tuttavia il rischio di ricadute di episodi depressivi maggiori è maggiore del 68% (Cohen LS et al, 2006). In questi casi soppesare il rischio relativo di sintomi di ricaduta in rapporto agli effetti di trattamenti farmacologici con antidepressivi per la madre ed il proprio feto può aiutare, caso per caso, a determinare se l'uso di farmaci vada iniziato durante la gravidanza.

Un altro problema riguarda la durata del trattamento preventivo. Alcuni studi hanno dimostrato un alto tasso di ricadute nei trattamenti interrotti prima di 6 mesi (Sunder KR et al, 2004).

b) Psicoterapia

Donne che hanno difficoltà della sfera emozionale e interpersonale con la transizione al ruolo di madre possono beneficiare di una terapia interpersonale per ridurre il rischio di sviluppare depressione post partum. Per quanto riguarda la terapia cognitivo comportamentale non esistono dati univoci sull'efficacia di tale trattamento nella prevenzione della depressione (Sinelli MG et al, 2003; Crockett K et al 2008).

c) Supporto sociale

Un inadeguato supporto sociale è un fattore predittivo di sintomi depressivi nel post partum in vari contesti culturali (Kozinszky Z et al, 2010; Ozbasara F et al, 2010, Xie RH et al, 2009). Il supporto percepito, la disponibilità del supporto, ed l'aspettativa per un supporto, sono i maggiori predittori di diminuzione del rischio di sviluppare patologia rispetto al supporto effettivamente ricevuto. Un adeguato supporto sociale sembra ridurre gli effetti dello stress nella depressione post partum, riducendo lo stress percepito ed aumentando la risposta adattativa (Cheng CY et al, 2009; Lau Y et al, 2008).

Molti studi sul supporto sociale naturale (familiare, comunitario o culturale) supportano la tesi che questo riduca il rischio di depressione post partum.

Il supporto emotivo da parte del partner sembra avere una particolare influenza (Bielinski-Blattman D et al, 2009); il compagno può giocare un ruolo chiave anche nella prevenzione secondaria del rischio per il figlio, riducendo conseguentemente i rischi di disturbi comportamentali nel bambino (Letourneau N et al, 2009).

Quello che risulta meno chiaro è se un supporto sociale professionale e strutturato abbia un ruolo effettivo nella prevenzione del rischio, ed eventualmente con quali modalità ed intensità. Studi randomizzati hanno dimostrato risultati contrastanti.

d) Dieta

Alcuni nutrienti sono essenziali per la biosintesi ed il normale funzionamento dei

neurotrasmettitori.: deficit di acidi grassi essenziali omega-3 (n-3 EFA), folati, vitamina B-12, ferro e vitamina D sono stati associati con un incremento del rischio di sviluppare depressione post partum. Di particolare importanza sembra essere il ruolo svolto dagli acidi grassi omega-3 nel prevenire i sintomi depressivi (Lounsbury BM et al, 2009); questa azione sarebbe dovuta alla capacità degli n-3 EFA di promuovere il legame tra l'acido aminobutirrico ed il suo recettore (Sogaard R et al, 2006) e di ridurre l'infiammazione (Kendall-Tackett K, 2007). Studi condotti in 23 paesi hanno evidenziato che gli acidi grassi essenziali omega-3 sono particolarmente presenti nel latte materno e che un elevato consumo di pesce azzurro (alimento ricco di queste sostanze) riduce il rischio di depressione post partum (Hibbeln JR, 2003). Per altro, un studio condotto successivamente conferma come bassi livelli sierici di n-3 EFA siano un fattore predittivo di depressione (Kendall-Tackett KA et al, 2007).

Bassi livelli sierici di folati sono associati con un'aumentata prevalenza, severità e durata di sintomi di depressione maggiore, oltre che con una ridotta risposta ad i farmaci antidepressivi. Tuttavia un'integrazione prenatale di vitamine contenenti folati non ha dimostrato una riduzione della prevalenza di depressione durante la gravidanza. Di contro, si è dimostrata l'efficacia del metilfolato, in monoterapia o in associazione con antidepressivi, nel ridurre i sintomi depressivi in pazienti con livelli sierici bassi o normali di folati.

L'anemia da carenza di ferro aumenta il rischio di sviluppare depressione post partum (Corwin EJ et al, 2003).

e) Attività fisica

Una serie di studi animali ha dimostrato che l'attività aerobica protegge i neuroni dall'effetto tossico dello stress neuronale, risultando in un comportamento meno depresso (Marals L et al, 2009). Tuttavia non è ancora chiaro se un simile effetto protettivo sia presente anche nell'uomo, anche se alcuni studi documentano un minor rischio di depressione post partum in donne che svolgono un'attività fisica intensa durante la gravidanza (Strom M et al 2009; Armstrong K et al, 2004; Norman E et al, 2010). L'*American College of Obstetric and Gynecology* raccomanda alle donne incinte almeno 30 minuti di esercizio fisico moderato nella maggior parte se non in tutti i giorni della settimana (ACOG Committee Obstetric Practice, 2002).

f) Sonno e ritmo circadiano

La presenza di alterazioni del sonno è uno dei maggiori fattori predittivi di depressione post partum. Quasi tutte le madri hanno frequenti esperienze di risvegli notturni per prendersi cura dei loro figli. Di per sé questi risvegli non sono associati con un aumento del rischio di sviluppare depressione. I fattori correlati allo sviluppo della patologia includono piuttosto un tempo di veglia maggiore di due ore tra mezzanotte e le 6 del mattino, un sonno diurno minore di un'ora, una sonnolenza soggettiva durante le ore del giorno. Questi fattori suggeriscono che una difficoltà a riprendere il sonno dopo le cure del bambino e l'impossibilità a riposarsi durante il giorno potrebbero incrementare il rischio di depressione post

partum.

Le alterazioni perinatali nei cicli circadiani degli ormoni, in particolare di cortisolo e melatonina, potrebbero giocare un ruolo importante. Inoltre, la depressione materna e i disturbi del sonno del bambino potrebbero alimentarsi a vicenda. È stato riscontrato che figli di madri con sintomi depressivi o una storia di depressione maggiore hanno dei risvegli notturni più lunghi e un sonno meno riposante rispetto ai figli di madri non depresse (Armitage R et al, 2009).

g) Allattamento al seno.

È stato provato che l'allattamento al seno rappresenterebbe una protezione contro la depressione materna, riducendo la risposta infiammatoria e attenuando la risposta psicologica della donna allo stress (Kendall-Tackett KA et al, 2007); in particolar modo è stato dimostrato che l'allattamento al seno ridurrebbe la risposta del cortisolo all'esposizione ad uno stress intenso. Tuttavia non è stato dimostrato che questo riduca la depressione post partum, o che la cessazione dell'allattamento ne aumenti il rischio.

In alcuni contesti l'allattamento al seno e una pressione ad allattare potrebbero divenire un fattore di stress. I fattori che incrementano lo stress dell'allattamento potrebbero includere variabili biologiche (insufficiente apporto di latte, problemi di salute del bambino, sforzi fisici intensi, privazione del sonno), variabili sociali (mancanza di supporto familiare o lavorativo) e variabili psicologiche (mancanza di interesse, di fiducia, o rievocazione di traumi sessuali) (Thuller D et al, 2009;

Kendall-Tackett K et al, 1998). L'allattamento materno potrebbe anche divenire una barriera per l'accettazione della madre al trattamento con antidepressivi, in particolare dovuta alle preoccupazioni riguardo all'esposizione neonatale ai farmaci (Misri S et al, 2002).

h) Pianificazione familiare

Circa la metà delle gravidanze mondiali sono inattese (Cleland J et al, 2009). Numerosi studi hanno dimostrato che le gravidanze inattese, se non desiderate o scarsamente pianificate, aumentano il rischio di sintomi depressivi e di depressione maggiore in diversi contesti culturali (Chang D et al, 2009; Nakku JE et al, 2006; Csator dai S et al, 2007; Owoeye AO et al, 2006). Donne con depressione posso avere una maggiore tendenza ad utilizzare metodi contraccettivi meno efficaci (Garbers S et al, 2010); la depressione è uno dei motivi più comunemente citati per giustificare l'interruzione della pillola contraccettiva (Kulkarni J et al, 2007) e la riduzione dell'uso del profilattico nella giovani adolescenti (Smith PB et al, 2010).

Tuttavia, non esistono studi che accertino con sicurezza se iniziative di pianificazione familiare riducano effettivamente il rischio di depressione post partum. Le linee guida raccomandano di fornire un consulto attivo, non coercitivo, di pianificazione familiare, alle donne ricoverate per episodi di depressione maggiore in età fertile (David HP et al, 1990), e quando possibile, il colloquio dovrebbe includere il partner.

Riassunto

La prevalenza ed il rischio effettivo di depressione post partum suggeriscono che la ricerca di strategie preventive efficaci dovrebbe essere una delle maggiori priorità tra le iniziative per la salute pubblica e della ricerca clinica.

La prevenzione primaria può essere compiuta in maniera ottimale attraverso una sessione preventiva di pianificazione per la valutazione dei fattori di rischio per la sensibilità alla depressione; si raccomandano quindi interventi finalizzati ad individuare i fattori di rischio noti. In donne che hanno già sviluppato sintomi di depressione post partum, la determinazione precoce della patologia attraverso uno screening sistematico faciliterebbe l'introduzione nei protocolli di interventi di prevenzione secondaria e terziaria.

I fattori di rischio specifici e gli interventi più direttamente indirizzati ad essi sono riassunti nella tabella 1.

8. Depressione perinatale e conseguenze sul bambino

La presenza di una fenomenica depressiva esperita nel periodo perinatale, oltre ad avere un grave impatto sulla salute psicofisica della madre, implica anche delle conseguenze che si riflettono direttamente sul bambino. Il rapporto tra depressione materna e sviluppo psicofisico del bambino è assai stretto e carico di ripercussioni, immediate e a lungo termine, con effetti che incidono negativamente già sul decorso della gravidanza.

Le madri depresse hanno, infatti, una maggiore probabilità di partorire pretermine con possibili esiti negativi sulla salute del proprio figlio (Locke R et al, 1997). Studi recenti hanno rilevato una correlazione tra la presenza di sintomi depressivi in gravidanza e il rischio di parto pretermine, minore peso corporeo alla nascita, minore circonferenza cranica e più bassi punteggi di Apgar (Uno H et al, 1990; Alves SE et al, 1997). Inoltre, un alterato clima intrauterino sembra influenzare la funzione neurocomportamentale del neonato: i nati di madre depresse mostrano all'EEG minore attività frontale, basale e dopo stimolazione (Dawson G et al, 1992). I meccanismi attraverso i quali i sintomi depressivi possano influenzare lo sviluppo fetale sono stati oggetto di numerosi studi ma, a tutt'oggi, non sono stati ancora chiariti.

Nonostante le evidenze scientifiche non siano del tutto dirimenti, è stato dimostrato che aumentati livelli ematici di cortisolo e di catecolamine, rilevati nelle pazienti depresse, sembrano modificare la funzione placentare alterando il flusso ematico uterino ed inducendo irritabilità uterina (Uno H et al, 1994; Glover

V, 1997); il possibile ruolo della disregolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che spesso si associa alla depressione è stato discusso da diversi autori. Secondo alcuni studi condotti sugli animali, allo stress in gravidanza farebbe seguito la morte neuronale, uno sviluppo anomalo delle strutture neuronali del cervello fetale e una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella prole (Uno H et al, 1990, 1994; Alves SE et al, 1997).

Inoltre è importante ricordare quanto la presenza di depressione in gravidanza possa determinare una riduzione della cura personale, con riduzione dell'appetito, compromissione dell'alimentazione e, conseguentemente, aumento del peso corporeo inferiore a quello atteso: questi fattori sono stati messi in relazione con un decorso negativo della gravidanza (Teixeira JM. et al, 1999).

La letteratura ha ampiamente documentato come lo stato depressivo nel postpartum possa ripercuotersi sulla relazione tra madre e figlio (Murray L et al, 1996), in rapporto a problematiche legate all'attaccamento (Hipwell AE et al, 2000; Murray L, 1992).

La depressione materna incide sullo sviluppo psichico del neonato, influenzando negativamente le abilità cognitive (Whiffen VE & Gotlib IH, 1989), lo sviluppo del linguaggio (Cox AD et al, 1987) e i livelli di attenzione (Breznitz Z et al, 1988)

Anche lo sviluppo del comportamento del neonato (Mayberry LJ & Affonso DD, 1993) e lo sviluppo emozionale (Cogill SR et al, 1986) sono alterati e la depressione materna è stata messa in relazione con difficoltà del bambino nelle

successive interazioni sociali (Cummings EM & Davies PT, 1994; Murray L et al, 1999). I bambini di tre anni sono capaci di riconoscere lo stato affettivo delle proprie madri e di modulare le loro risposte in relazione a questo (Cohn JF & Tronick EZ, 1983).

Le ripercussioni di questa inadeguata interazione precoce (Beck CT, 1995) si riverberano, quindi, sullo sviluppo a lungo termine del bambino. Questo aspetto è confermato dall'evidenza che i bambini delle madri depresse presentano, nell'arco della vita, disturbi del comportamento con una frequenza dalle due alle cinque volte superiore rispetto alla norma (Beck CT, 1999; Orvaschel H & Walsh-Allis G, 1988) e che la depressione materna può raddoppiare il rischio del bambino di soffrire a sua volta di depressione (Cornish AM et al, 2005).

CAPITOLO 2

1. Scopo della tesi

Dopo aver inquadrato l'aspetto della fenomenica depressiva nel periodo perinatale da un punto di vista diagnostico, epidemiologico e patogenetico, è stata analizzata più nel dettaglio la letteratura riguardante i fattori di rischio che predispongono all'insorgenza della depressione, stratificandoli in gruppi di impatto, in base al coefficiente di Cohen, che dà una misura della forza di associazione tra la patologia ed il singolo fattore di rischio. Infine sono state proposte delle strategie di prevenzione mirate ad ogni singolo fattore di rischio.

Lo scopo ultimo della tesi è quello di confrontare due popolazioni di donne (Gruppo 1 e Gruppo 2) arruolate rispettivamente all'inizio della gravidanza e subito dopo il parto e valutare la presenza di fattori di rischio noti, o individuarne di nuovi, tramite la somministrazione del questionario PDPI-R al primo mese post partum analizzando le eventuali differenze tra Gruppo 1, che aveva ricevuto un supporto da parte di un'équipe di medici psichiatri e psicologi, e Gruppo 2, che non aveva ricevuto tale sostegno; questo al fine di verificare se e con che impatto un programma di screening ed un aiuto nei momenti più critici della gravidanza

possa diminuire il rischio di insorgenza di depressione post partum. Questo è stato possibile grazie al secondo studio PND- ReScU[®], partorito alla luce delle enormi potenzialità e della grande risonanza che il precedente studio PND- ReScU[®] aveva avuto nella comunità scientifica. L'obiettivo primario dello studio era definire i tassi di prevalenza, di incidenza, di ricorrenza e di nuove insorgenze della depressione perinatale seguendo un campione non selezionato di donne gravide, con un disegno naturalistico longitudinale (dal Febbraio 2004 al Marzo 2007) che includeva le donne a partire dal terzo mese di gravidanza fino al dodicesimo mese post partum, per un'osservazione complessiva di 18 mesi. Al tempo stesso la ricerca ha avuto come obiettivo la valutazione dei fattori di rischio della depressione perinatale e l'eventuale individuazione di altri fattori di rischio, oltre a quelli già noti, allo scopo di definire le strategie e gli strumenti più idonei per un efficace screening della patologia stessa (Borri et al, 2008; Banti et al, 2011).

2. Materiale e metodo

Lo studio PND-ReScU® II è uno studio longitudinale naturalistico mirato a chiarire i fattori di rischio e il ruolo dell'intervento preventivo psicologico, psichiatrico e sociale sulla psicopatologia del periodo perinatale. Lo studio è stato condotto presso cinque Centri della Regione Toscana che si sono resi disponibili a collaborare con l'Unità Operativa II di Psichiatria e con le Unità Operativa I e II di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana. È stato effettuato un lavoro multidisciplinare che ha coinvolto le Unità Operative di Neonatologia e Pediatria, i medici di medicina generale (MMG) e i consultori dei relativi distretti sanitari. Le donne sono state arruolate nello studio con modalità randomizzata, tra i centri partecipanti, durante la gravidanza al momento della consegna del libretto (all'incirca al primo mese di gravidanza) o durante il primo mese post-partum.

Il personale dei consultori, l'ostetrica o il ginecologo, durante la consegna del libretto di gravidanza o durante il controllo della puerpera al primo mese postpartum, hanno sollecitato il personale ad hoc incaricato della valutazione dei fattori di rischio per la psicopatologia del periodo perinatale, laddove fossero presenti i requisiti di seguito elencati:

a) Criteri di inclusione nello studio

-Età ≥ 18 anni;

-disponibilità a firmare un consenso informato che prevedesse anche la possibilità

di eventuali contatti telefonici da parte dello staff.

b) Criteri di esclusione

-Scarsa conoscenza della lingua italiana (a meno che non potesse essere prevista la presenza di mediatori culturali) o altro limite alla comunicazione verbale che compromettesse la capacità del soggetto a seguire il protocollo.

Alle donne arruolate è stato chiesto di firmare il consenso informato.

3. Screening

A tutte le donne arruolate nello studio è stato chiesto di compilare alcuni strumenti di screening in grado di cogliere specifici fattori di rischio per l'insorgenza di una sintomatologia ansioso-depressiva durante il periodo perinatale (Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised, PDPI-R; Beck CT, 2002) e di valutare l'eventuale presenza di una fenomenica depressiva (Edinburgh Postpartum Depression Scale, EPDS; Cox JL et al, 1987) o ansiosa (State-Trait Anxiety Inventory, STAI; Spielberger CD et al, 1993) in atto.

Gli strumenti di screening per le gestanti/puerpere erano in formato di autosomministrazione, consistevano di un numero limitato di item, risultavano di facile interpretazione e rapida compilazione (circa 10 minuti ciascuno). Ogni questionario è in grado di rilevare con buona sensibilità e specificità i fattori di rischio esistenti per la patologia del periodo perinatale (la predittività per

depressione post-partum della PDPI-R arriva sino all'83% con somministrazione al primo mese postpartum; la sensibilità dell'EPDS è pari all'86% per un cut-off maggiore di 12).

Se allo screening in gravidanza risultavano un punteggio EPDS \geq 13, un punteggio STAI \geq 40 o una depressione pregressa (valutata con un item specifico della PDPI-R), venivano somministrate le sezioni Ansia e Umore dell'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi di Asse I (SCID-I; First MB et al, 1995).

Il campione arruolato durante il primo mese di gravidanza è stato suddiviso in due bracci:

A) screening positivo per fattori di rischio (PDPI-R positiva, depressione pregressa valutata con un item specifico della PDPI-R e/o EPDS \geq 13 e/o STAI \geq 40): assegnazione ad un trattamento psicoterapico e/o farmacologico adeguato ed effettuazione delle scale di valutazione PDPI-R, EPDS, STAI durante il III, VI, VIII mese di gravidanza e controllo telefonico durante il I, III, VI, IX, XII mese postpartum;

B) screening negativo per fattori di rischio in gravidanza: controllo telefonico durante il VI e l'VIII mese di gravidanza e durante il I e il VI mese postpartum, mediante le valutazioni PDPI-R, EPDS, STAI (popolazione di controllo).

Le donne con punteggio EPDS \geq 13 o con punteggio STAI \geq 40 sono state valutate con le sezioni Ansia e Umore dello SCID-I ed è stato proposto un trattamento

psicoterapico e/o farmacologico adeguato.

Il campione arruolato durante il primo mese postpartum è stato suddiviso in due bracci:

- C) screening positivo per fattori di rischio (PDPI-R positiva, depressione pregressa valutata con un item specifico della PDPI-R e/o EPDS ≥ 13 e/o STAI ≥ 40): assegnazione ad un trattamento psicoterapico e/o farmacologico adeguato ed effettuazione delle scale di valutazione PDPI-R, EPDS, STAI durante il I, III, VI, IX, XII mese postpartum;
- D) screening negativo per fattori di rischio nel puerperio: controllo telefonico durante il VI mese post-partum mediante PDPI-R, EPDS, STAI, (popolazione di controllo).

Le donne con punteggio EPDS ≥ 13 o con punteggio STAI ≥ 40 sono state valutate con le sezioni Ansia e Umore dello SCID-I ed è stato proposto un trattamento psicoterapico e/o farmacologico adeguato.

In questo modo si sono costituiti quattro gruppi di donne valutate (Figura 1):

- 1.** donne con fattori di rischio presenti allo screening effettuato intorno al I° trimestre di gravidanza (braccio A);
- 2.** donne con fattori di rischio presenti allo screening effettuato intorno al I° mese post-partum (braccio C);
- 3.** donne esenti da fattori di rischio allo screening effettuato intorno al I°

trimestre di gravidanza (sottoposte a controllo telefonico durante il VI e l'VIII mese di gravidanza e il I e VI mese postpartum) (braccio B) e intorno al I° mese postpartum (sottoposte a controllo telefonico durante il VI mese post-partum) durante l'intero periodo dello studio (braccio D);

4. donne che non hanno accettato di partecipare allo studio, a cui è stato chiesto di firmare un consenso per l'utilizzo dei dati anagrafici e sociodemografici.

Qualora si rendessero evidenti motivi di disagio o problemi di ordine psicopatologico, le donne che erano risultate negative allo screening iniziale e per le quali il ginecologo, il medico di medicina generale, l'ostetrica, il pediatra di libera scelta segnalassero una specifica necessità potevano usufruire dei servizi di assistenza previsti dallo studio senza far parte della elaborazione statistica.

Nelle donne afferenti al braccio A e C, positive allo screening, le valutazioni (EPDS, STAI, PDP-R) sono state effettuate, oltre che ai tempi previsti dal protocollo (III, VI, VIII mese di gravidanza e I, III, VI, IX e XII mese postpartum) ad ogni controllo clinico programmato. La misura di risposta veniva definita attraverso l'andamento della sintomatologia depressiva, misurata con il punteggio dell'EPDS: per EPDS ≥ 13 la riduzione di 4 punti e la discesa sotto il cut-off di 13 era indice di remissione; in caso di EPDS > 13 la riduzione di 4 punti, senza la discesa sotto il cut-off di 13, era indice di risposta al trattamento; l'aumento di 4 punti rispetto al punteggio basale era indice di peggioramento.

4. Strumenti

4.1. *EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE*

(*EPDS*) (Cox JL et al, 1987)

La scala comprende 10 item mirati ad identificare la presenza di sintomi depressivi. Ciascun item può essere codificato da 0, per assenza del sintomo, fino a 3 per marcata severità del sintomo o cambiamento nello stato attuale rispetto al periodo precedente alla gravidanza. In genere, un punteggio compreso tra 10 e 12 è utilizzato come cut-off per identificare una possibile depressione; la scelta di un cut-off più basso, pur permettendo l'identificazione di un numero maggiore di casi, evidenzierebbe anche un maggiore numero di falsi positivi; un cut-off più alto, ridurrebbe il numero di falsi positivi, ma rischierebbe di non riconoscere i casi di depressione. Come tutti i metodi di screening, la EPDS non può identificare tutte le donne con depressione ed alcune donne con punteggi elevati non risultano clinicamente depresse. Per minimizzare i falsi positivi è stato adottato un cut-off più alto ($EPDS \geq 13$).

Questa misura è stata sviluppata specificamente per l'uso nelle puerpere, ma nessuno dei 10 item è specifico per l'esperienza postnatale. La caratteristica principale della scala, che la identifica come una scala "postnatale", è che non include item somatici a causa della possibilità di confondere i sintomi somatici della depressione con normali sintomi fisiologici in questa circostanza. Per tale

caratteristica questa scala è stata selezionata per il nostro studio, che mira a valutare la sintomatologia depressiva durante la gravidanza e nel postpartum. Infatti, l'EPDS è considerata un valido strumento di screening anche in gravidanza (Bergink V et al, 2011). Alcune donne senza depressione potrebbero tuttavia risultare false positive, poiché mostrano elevati punteggi all'EPDS ma hanno sintomi ansiosi piuttosto che depressivi (Rowe HJ et al, 2008); pertanto, la conferma diagnostica andrebbe sempre effettuata mediante un'Intervista Clinica Strutturata per i Disturbi di Asse I (SCID-I) (First MB et al, 1995). L'EPDS è inoltre un utile strumento anche per lo screening della sintomatologia ansiosa perinatale (Swalm D et al, 2010).

Sono stati condotti diversi studi sull'affidabilità della EPDS: Cox JL et al. (1987) riportano un'affidabilità split-half di 0.88 con un coefficiente alfa di 0.87. La validità della scala per valutare la depressione in gravidanza (Murray L, 1988), il post-partum (Cox J et al, 1987; Harris T et al, 1989) e le prime fasi della maternità (Thorpe K, 1990) e oltre il periodo del post-partum (Thorpe K, 1993) sono stati esaminati utilizzando interviste psichiatriche standardizzate come criteri esterni di validazione. La prima review sugli studi che hanno utilizzato l'EPDS ha riportato che la probabilità di rilevare falsi positivi è di circa il 50% (Eberhard-Gran M et al, 2001) e una metanalisi condotta su 274 studi ha riportato un'ampia variazione dei valori di sensibilità e specificità tra i vari studi (Gibson J et al, 2009).

4.2.STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY (STAI)

(Spielberger CD et al, 1993)

Questa scala è stata inizialmente concettualizzata come strumento di ricerca per l'ansia nella popolazione adulta. Si tratta di uno strumento di autovalutazione che include le dimensioni di stato e di tratto dell'ansia. La scala è costituita da 40 items complessivi, di cui 20 esplorano l'ansia di tratto e 20 quella di stato. Gli items sono graduati in base ad una scala a 4 punti che corrispondono per la scala di tratto a 'Per nulla', 'Un po'', 'Abbastanza', 'Moltissimo'. Per la scala di stato i punteggi equivalgono a 'Quasi mai', 'Qualche volta', 'Spesso' e 'Quasi sempre'.

Lo strumento è ampiamente utilizzato sia nel contesto clinico che di ricerca.

Uno score complessivo superiore a 40 viene considerato significativo in diversi studi condotti su donne gravide (Barnett B & Parker G, 1986; McMahon C et al, 2001; Hart R & McMahon CA, 2006). Questo valore di cut-off è stato più recentemente confermato da uno studio prospettico che ha valutato il potere predittivo della STAI sulla base dei criteri diagnostici del DSM-IV: ad un punteggio di 40 corrisponde il minor numero di falsi positivi e falsi negativi (Grant KA et al, 2008).

4.3.POSTPARTUM DEPRESSION PREDICTORS

INVENTORY-REVISED (PDPI-R) (Beck CT, 2002)

La PDPI-R è un'intervista strutturata che indaga i fattori di rischio per la

depressione postpartum. Frutto di un lavoro condotto da Cheryl Tatano Beck sui dati ottenuti da due meta-analisi (Beck CT, 1996a; Beck CT, 1996b), in origine era composta da 9 item (Beck, 1998) riguardanti 1) depressione prenatale; 2) ansia prenatale; 3) depressione pregressa; 4) supporto sociale; 5) soddisfazione coniugale; 6) life events; 7) stress per la cura del bambino; 8) temperamento infantile; 9) maternity blues.

Successivamente, sulla base dei risultati di una più recente meta-analisi (Beck, 2001), sono stati aggiunti 4 item ulteriori: 1) autostima; 2) condizione maritale ; 3) condizione socio-economica; 4) gravidanza pianificata /non desiderata.

La PDPI-R è divisa in due sezioni: la prima indaga i dieci item relativi alle condizioni prenatali, la seconda invece quelli specifici del postpartum: si presta così ad un utilizzo versatile, e consente un'analisi dei fattori di rischio sia durante la gravidanza che dopo il parto. Ad ogni item è associato un punteggio: il punteggio totale della sezione prenatale della PDPI-R è compreso tra 0 e 32, quello della versione completa tra 0 e 39 (Beck & Rice, 2006). Maggiore è il punteggio, più alto è il rischio di sviluppare una depressione nel postpartum.

4.4.INTERVISTA CLINICA STRUTTURATA PER I DISTURBI DI ASSE I (SCID-I) (First MB et al, 1995)

Intervista strutturata sviluppata da First et al (1995) per la diagnosi della maggior parte dei disturbi di Asse I secondo i criteri del DSM-IV, che fornisce anche una

valutazione di gravità e che consente di stabilire se i disturbi sono stati presenti negli ultimi 5 anni.

La SCID-I per la diagnosi di Asse I è costituita da 8 moduli contenenti, ciascuno, le domande per indagare la presenza dei sintomi-criterio per diverse categorie diagnostiche. Ogni modulo è indipendente e può essere usato disgiuntamente dagli altri in funzione di specifiche ricerche. Per questo protocollo è previsto l'utilizzo del Modulo relativo ai Disturbi dell'Umore e ai Disturbi d'Ansia.

La SCID-I deve essere utilizzata da intervistatori con buona esperienza clinica e che siano stati sottoposti ad un adeguato training, poiché la maggior parte dell'intervista è affidata al giudizio clinico il quale, non essendo vincolato da un'intervista rigidamente strutturata e potendo raccogliere le notizie da più fonti, deve essere in grado, di fronte ad informazioni contrastanti, di estrapolare la valutazione dei criteri sulla base delle risposte. L'intervista è organizzata secondo le categorie diagnostiche del DSM-IV: la sequenza delle domande ricalca la struttura di questo manuale e gli item esplorano i criteri diagnostici. È obbligatorio porre una serie di domande (con eventuali domande accessorie ed esempi a scopo di chiarimento) per stabilire la presenza dei criteri diagnostici fondamentali, ma quando questi mancano, non vengono indagati i rimanenti item relativi a quell'area diagnostica.

5. Valutazione psichiatrica e trattamento

Le donne risultate positive allo screening sono state sottoposte a visita psichiatrica con valutazione dei fattori di rischio evidenziati; oltre alla conferma della diagnosi psichiatrica sono stati considerati i bisogni della donna in quelle particolari fasi della sua vita. In presenza di un disagio psicologico o di un disturbo mentale, lo psichiatra e lo psicologo, in accordo con le altre figure professionali (medico di medicina generale, ostetrica, ginecologo, neonatologo, pediatra di libera scelta), hanno definito un piano di prevenzione e/o di terapia personalizzata, secondo le seguenti linee di intervento:

- a) incontro psicoeducazionale di gruppo, volto a fornire informazioni sulla gravidanza e sul puerperio fisiologico e complicato, al fine di affrontare nel modo più consapevole il periodo perinatale
- b) sostegno psicologico;
- c) intervento psicoterapico strutturato (psicoterapia cognitivo-comportamentale, psicoterapia interpersonale breve, psicoterapia familiare e di coppia);
- d) terapia farmacologica;
- e) terapia combinata;
- f) attivazione dei servizi sociali.

Nel caso in cui venisse rilevata una sintomatologia depressiva clinicamente significativa durante il periodo della gravidanza e/o nell'anno successivo al parto, il medico curante della paziente veniva informato, mediante una lettera

informativa, circa le condizioni psicopatologiche della stessa: in questi casi, oltre alla disponibilità di uno psicologo per il counseling ed il supporto del soggetto per tutta la durata dell'osservazione, poteva essere consigliato un intervento presso il servizio di consulenza psichiatrica, attivo presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa.

Le pazienti per le quali l'entità della sintomatologia depressiva rendesse necessario un trattamento psicoterapico e/o farmacologico venivano seguite in maniera naturalistica. Il trattamento veniva registrato per tipo di intervento psicoterapico e per tipo e dose di farmaco/i impiegato/i e per l'andamento della sintomatologia.

6. Dimensione del campione e stato del reclutamento

Il calcolo della dimensione campionaria si basa sui dati della letteratura (Gaynes BN et al, 2005) che indicano una prevalenza di periodo variabile dal 6.5% al 12.9% di donne con sintomi depressivi clinicamente significativi nel primo anno postpartum. Nello studio PND-ReScU I è stata osservata, in un campione di donne reclutate al terzo mese di gravidanza e alle quali è stato fornito un sostegno psicologico o eventualmente un trattamento farmacologico qualora fosse stato necessario, una prevalenza di depressione maggiore o minore nel postpartum del 6.1%. Sulla base di questi dati si è stimato che fosse necessario reclutare circa 320

donne in gravidanza e circa 320 donne durante il primo mese postpartum. Questo calcolo è stato effettuato basandosi sull'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della proporzione 6.5%, quindi si può considerare una stima conservativa.

Da Gennaio ad Agosto 2010 sono state svolte le attività di arruolamento presso i consultori dell'Area di Pisa e Valdera, presso le Unità Operative I e II di Ostetricia e Ginecologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana e presso il reparto di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale Lotti di Pontedera (Pisa). In questi otto mesi di attività è stata proposta la partecipazione al protocollo di ricerca a 1363 donne con un'adesione di 946 donne (69.4%). La percentuale di rifiuto è stata del 30.6% (n=417). A Giugno 2010 è stata raggiunta la dimensione campionaria prefissata per il gruppo 2, reclutato nel postpartum, pari a 491 puerpere, mentre ad Agosto 2010 è stata raggiunta la dimensione campionaria prefissata per il gruppo 1, reclutato in gravidanza, pari a 455 donne in stato di gravidanza (Figura 2).

Allo stato attuale le pazienti che hanno eseguito le valutazioni al primo mese postpartum sono 455 per gruppo 1 (campione arruolato all'incirca al primo mese di gravidanza), 130 delle quali hanno completato le valutazioni fino al T4 (primo mese postpartum); delle 491 donne reclutate nel gruppo 2 (campione arruolato nel primo mese postpartum), 271 hanno riconsegnato la valutazione T4 bis (primo mese postpartum).

7. Analisi statistiche

I gruppi 1 (arruolato in gravidanza) e 2 (arruolato nel primo mese postpartum) e il gruppo delle donne che non hanno aderito allo studio sono stati analizzati mediante il test χ^2 per confrontare le caratteristiche demografiche. I punteggi delle scale EPDS e STAI al primo mese postpartum dei gruppi 1 e 2 sono stati confrontati con il test t di Student per campioni indipendenti, mentre per valutare le percentuali di donne che superavano i cut off EPDS \geq 13 e STAI \geq 40 è stato utilizzato il test χ^2 . Inoltre sono stati calcolati gli odds ratio (OR) con intervalli di confidenza (IC) al 95%. Per i fattori di rischio dicotomici della PDPI-R nei due gruppi è stato usato il test χ^2 , per quelli non dicotomici il test t di Student per campioni indipendenti. Infine, le variabili associate ad elevati punteggi della STAI sono state calcolate mediante un modello di regressione logistica con metodo stepwise aggiustato per l'età, mentre quelle associate ad elevati punteggi dell'EPDS sono state calcolate con un modello di regressione lineare multipla con metodo stepwise aggiustato per l'età.

8. Risultati

8.1. Caratteristiche sociodemografiche del campione vs donne che hanno rifiutato di partecipare allo studio

Inizialmente abbiamo confrontato le caratteristiche sociodemografiche delle pazienti incluse nello studio (n= 946; 69.4%) con le caratteristiche sociodemografiche delle pazienti che per vari motivi avevano rifiutato di partecipare (n=417; 30.6%) (Tabella 2).

L'età media del gruppo 1 era 32.75 (± 4.84), quella del gruppo 2 era 33.36 (± 4.81), quella dei rifiuti era 32.58 (± 5.70). Per valutare se i tre gruppi avessero un'età diversa è stata condotta un'analisi della varianza ad una via. Non abbiamo rilevato alcuna differenza statisticamente significativa tra i tre gruppi ($F=2.62$; $p=0.07$).

Successivamente sono state prese in considerazione le altre variabili sociodemografiche, ed è stato effettuato il test del χ^2 per valutare se nei tre gruppi vi fosse una distribuzione significativamente differente. Riguardo allo stato civile, la maggior parte delle donne dei tre gruppi era coniugata/convivente (gruppo 1: n=381, 90.9%; gruppo 2: n=389, 89.8%; rifiuti: n=353, 87.2%); non è stata tuttavia rilevata alcuna differenza nei tre gruppi ($\chi^2= 8.48$; $p=0.21$).

L'area di residenza delle donne di tutti e tre i gruppi era prevalentemente urbana (totale: n=579, 46.7%; gruppo 1: n=176, 42.5%; gruppo 2: n=218, 50.8%; rifiuti: n=185, 46.6%) o suburbana (totale: n=624, 50.3%; gruppo 1: n=225, 54.3%;

gruppo 2: n=200, 46.6%; rifiuti: n=199, 50.1%), mentre coloro che risiedevano in un'area rurale rappresentavano un'esigua minoranza (totale: n=37, 3.0%; gruppo 1: n=13, 3.1%; gruppo 2: n=11, 2.6%; rifiuti: n=13, 3.3%). Non si ravvisavano differenze statisticamente significative fra i tre gruppi ($\chi^2= 6.0$; $p=0.19$).

Se si considerava il titolo di studio, emergeva invece una differenza statisticamente significativa tra le donne incluse nello studio e quelle che avevano rifiutato di partecipare ($\chi^2= 99.64$; $p<.001$): le donne che non avevano aderito allo studio erano infatti meno istruite, cioè presentavano una minore probabilità di avere un diploma di scuola media superiore (gruppo 1: n=206, 49.4%; gruppo 2: n=210, 48.7%; rifiuti: n=112, 28.6%) e una maggiore probabilità di avere una licenza media (gruppo 1: n=74, 17.7%; gruppo 2: n=67, 15.5%; rifiuti: n=163, 41.7%), anche se il numero delle laureate non differiva in modo significativo nei tre gruppi (gruppo 1: n=132, 31.7%; gruppo 2: n=151, 35.0%; rifiuti: n=115, 29.4%).

Per quanto riguarda l'occupazione, la maggior parte delle donne di ogni gruppo era una lavoratrice dipendente (totale: n=753, 60.1%; gruppo 1: n=262, 62.7%; gruppo 2: n=263, 60.7%; rifiuti: n=228, 56.7%). L'unica differenza di occupazione riscontrata nei tre gruppi era la maggior probabilità che le donne che non avevano partecipato allo studio fossero casalinghe ($\chi^2=28.1$; $p<.001$).

Inoltre, dopo aver esaminato la condizione socioeconomica nei tre gruppi, è emerso che le donne che non avevano accettato di partecipare allo studio avevano più frequentemente una bassa condizione socioeconomica ($\chi^2=15.27$; $p=.004$).

Comunque, la stragrande maggioranza delle donne dichiarava di avere uno stato socioeconomico medio (gruppo 1: n=373, 90.8%; gruppo 2: n=390, 90.7%; rifiuti: n=316, 83.2%).

Un'ulteriore differenza delle donne non incluse nello studio rispetto a quelle arruolate era la maggior probabilità di essere non italiane ($\chi^2=63.1$; $p<.001$). Nel complesso, 1114 donne (87.8%) erano italiane (gruppo 1: n=393, 93.1%; gruppo 2: n=401, 92.6%; rifiuti: n=320, 77.3%).

Invece, non abbiamo riscontrato differenze di parità nei tre gruppi ($\chi^2=4.98$; $p=0.08$): 723 donne (57.4%) risultavano primipare (gruppo 1: n=253, 61.6%; gruppo 2: n= 245, 56.8%; rifiuti: n=225, 54.0%).

Riguardo all'assunzione di psicofarmaci al momento dell'arruolamento, non è stato possibile effettuare il confronto tra le donne che avevano deciso di partecipare allo studio e quelle che non avevano accettato: di quest'ultime, infatti, solo 25 (5.9%) avevano risposto al quesito, dichiarando tutte quante di non assumere psicofarmaci. Inoltre, 40 (10.0%) donne del gruppo 1 e 25 (5.8%) donne del gruppo 2 avevano dichiarato di assumere psicofarmaci al momento dell'intervista.

Anche relativamente alla modalità del concepimento non siamo in grado di confrontare le donne incluse nello studio e quelle che avevano rifiutato; di quest'ultime, infatti, soltanto 41 avevano risposto (2 casi di inseminazione artificiale dichiarati). Nel gruppo 1 e nel gruppo 2 venivano riferiti rispettivamente 8 e 2 casi di inseminazione artificiale.

Nel gruppo 1 sono stati registrati 31 casi di aborto, pari al 7.0%, in accordo con i dati della letteratura (Regan L & Rai R, 2000).

8.2. Analisi dei punteggi EPDS e STAI al primo mese postpartum

Abbiamo quindi preso in considerazione le valutazioni del gruppo 1 e del gruppo 2 relative al primo mese postpartum. Della batteria di valutazioni somministrate, sono stati esaminati i punteggi della EPDS (Cox J et al, 1987) per valutare i sintomi soggettivi di depressione, della STAI-Y (Spielberger CD et al, 1993) per valutare la fenomenica ansiosa, della PDPI-R (Beck CT, 2002) per analizzare i diversi fattori di rischio.

Abbiamo pertanto confrontato le valutazioni T4 di 130 pazienti reclutate al primo mese di gravidanza (gruppo 1) e le valutazioni T4 bis di 271 pazienti reclutate nel primo mese postpartum (gruppo 2), che al momento delle analisi risultavano inserite nel database sviluppato per la raccolta dei dati.

Il punteggio medio dell'EPDS compilata nel primo mese postpartum nel gruppo 1 è risultato essere di $3.4(\pm 3.9)$, mentre nel gruppo 2 è risultato essere $6.1(\pm 4.2)$ (Tabella 3). Pertanto, con il test t di Student per campioni indipendenti abbiamo potuto verificare che nel gruppo 2 i punteggi medi dell'EPDS, rispetto al gruppo 1, risultavano più alti in modo statisticamente significativo ($t=-6.140$; $p<.001$) (Tabella 4).

Inoltre, i punteggi medi della STAI di stato al primo mese postpartum risultavano $30.4 \pm (6.8)$ per il gruppo 1 e $34.5 (\pm 8.6)$ per il gruppo 2 (Tabella 3). Con il test t di Student per campioni indipendenti abbiamo potuto notare che i punteggi del gruppo 2 erano più alti in modo statisticamente significativo ($t = -4.800$; $p < .001$) (Tabella 4).

Abbiamo quindi valutato mediante il test χ^2 se nei due gruppi la percentuale di donne che superava il cut off EPDS di 12 era differente, ma non abbiamo riscontrato differenze significative a causa della scarsa numerosità del campione ($OR = 1.99$; $95\%IC = 0.73-5.43$) (Tabella 5). Per quanto riguarda invece il punteggio della STAI, la percentuale di donne che superava il cut off di 40 (in accordo con Grant KA et al, 2008) era maggiore nel gruppo 2 in modo statisticamente significativo ($OR = 2.79$; $95\%IC = 1.37-5.71$) (Tabella 6).

8.3. Analisi dei fattori di rischio della PDPI-R al primo mese post partum

Abbiamo quindi ricercato eventuali differenze tra il gruppo reclutato in gravidanza e quello reclutato nel postpartum relativamente ai fattori di rischio valutati con la PDPI-R al primo mese postpartum. Le variabili dicotomiche sono state analizzate mediante il test χ^2 e le uniche due variabili che differivano in modo statisticamente significativo tra i due gruppi erano rappresentate dall'essere non coniugato/convivente (test esatto di Fisher, $p = 0.044$, $OR = 4.35$, $95\%IC = 0.99-$

19.12) e dal maternity blues ($\chi^2=8.9$, $p<.003$, $OR=1.96$, $95\%IC=1.26-3.07$), condizioni entrambe più probabili nel gruppo 2. Invece, non è stata trovata una differenza statisticamente significativa per stato sociale ($p=0.68$, $OR=2.42$, $95\%IC=0.29-20.36$), depressione in gravidanza ($\chi^2=2.15$, $p=0.14$, $OR=1.73$, $95\%IC=0.83-3.62$), ansia in gravidanza ($\chi^2=2.36$, $p=0.12$, $OR=1.46$, $95\%IC=0.89-2.38$), gravidanza pianificata ($\chi^2=0.46$, $p=0.49$, $OR=1.17$, $95\%IC=0.74-1.84$), gravidanza non desiderata ($\chi^2=2.20$, $p=0.14$, $OR=1.83$, $95\%IC=0.81-4.13$) e depressione pregressa ($\chi^2=0.013$, $p=0.91$, $OR=0.97$, $95\%IC=0.54-1.72$) (Tabella 7).

Abbiamo poi confrontato i fattori di rischio non dicotomici mediante il test t di Student per campioni indipendenti ed abbiamo trovato che le donne che sono state reclutate in gravidanza, al primo mese postpartum presentavano una migliore autostima ($F=11.10$; $p=.001$), un maggiore sostegno da parte del compagno ($F=36.49$; $p<.001$), della famiglia ($F=13.73$; $p<.001$) e degli amici ($F=4.55$; $p=0.03$), riportavano minori problemi coniugali ($F=6.73$; $p=0.01$) e lamentavano meno problemi con il temperamento del bambino ($F=26.16$; $p<.001$) (Tabella 8).

8.4. Analisi dei fattori di rischio associati ad elevati punteggi della STAI e dell'EPDS al primo mese postpartum

Mediante il modello di regressione logistica con il metodo stepwise aggiustato per

l'età, abbiamo valutato quali variabili erano associate a punteggi della STAI \geq 40. L'analisi è stata fatta in modo separato nei due gruppi. Nel gruppo 1 le variabili associate ad elevati punteggi ansiosi erano una storia pregressa di depressione ($p=0.012$; OR=13.49; 95%IC=1.76-103.31) e un elevato punteggio dell'EPDS ($p<0.001$; OR=1.67; 95%IC=1.26-2.21) (Tabella 9).

Nel gruppo 2 le variabili associate ad elevati punteggi ansiosi erano rappresentate da un elevato punteggio dell'EPDS ($p<0.001$; OR=1.65, 95%IC=1.34-2.04), dalla mancanza di sostegno degli amici ($p=0.007$; OR=1.77; 95%IC=1.17-2.68) e da eventi vitali stressanti ($p=0.018$; OR=1.94; 95%IC=1.21-3.37) (Tabella 10).

Abbiamo poi preso in analisi i fattori associati con elevati punteggi dell'EPDS, mediante il modello di regressione lineare multipla utilizzando il metodo stepwise aggiustato per età. L'analisi è stata fatta in modo separato nei due gruppi.

Nel gruppo 1 sono stati trovati molti fattori di rischio predittori di un alto punteggio dell'EPDS ($R^2=0.72$): il punteggio della STAI di stato nella valutazione T4 ($\beta=0.49$; $p<0.001$), il maternity blues ($\beta=0.27$; $p<0.001$), la mancanza di sostegno del compagno ($\beta=0.29$; $p<0.001$), una gravidanza non desiderata ($\beta=0.15$; $p=0.008$), il temperamento del bambino ($\beta=0.19$; $p=0.002$), la presenza di depressione in gravidanza ($\beta=0.21$; $p=0.001$), la presenza di problemi coniugali ($\beta=-0.26$; $p=0.001$) e lo stato civile (il non essere coniugata o convivente) ($\beta=0.16$; $p=0.011$) (Tabella 11).

Nel gruppo 2 i predittori di elevati punteggi all'EPDS ($R^2=0.64$) erano il punteggio della STAI di stato nella valutazione T4 ($\beta=0.73$; $p<0.001$), il maternity

blues ($\beta=0.13$; $p=0.009$), lo stress per la cura del bambino ($\beta=0.13$; $p=0.009$) e il temperamento del bambino ($\beta=-0.10$; $p=0.042$) (Tabella 12).

9. Discussione

Da una prima analisi si sono potute valutare le caratteristiche sociodemografiche delle popolazioni in studio ed in particolare confrontare i due gruppi di donne che avevano accettato l'arruolamento con quelle che invece avevano deciso di rifiutare.

I dati suggeriscono che le donne che non avevano prestato in consenso apparivano avere caratteristiche differenti in modo statisticamente significativo rispetto a quelle arruolate per quanto riguarda titolo di studio, occupazione, stato socioeconomico e nazionalità. Le donne che avevano rifiutato infatti risultavano meno istruite, più frequentemente casalinghe, appartenevano ad una classe socioeconomica più bassa e con maggior probabilità erano di nazionalità non italiana.

Confrontando nei due gruppi i punteggi medi dell'EPDS e della STAI relativi al primo mese postpartum, si è potuto notare che il gruppo delle donne reclutate durante la gravidanza, in occasione della consegna del libretto di gravidanza, presentava dei valori medi significativamente inferiori, indicativi sia di una minore sintomatologia ansiosa che di una minore sintomatologia depressiva. Tuttavia, la ridotta numerosità del campione non ci ha consentito di stabilire se la percentuale di donne che superava il cut off di 12 dell'EPDS fosse statisticamente diversa nei due gruppi. Possiamo invece affermare che la percentuale di donne che superava il cut off di 40 della STAI era maggiore nel gruppo 2 in modo

statisticamente significativo: le donne che non erano state seguite fin dall'inizio della gravidanza presentavano un rischio quasi tre volte maggiore di avere punteggi elevati alla STAI, rispetto alle donne che avevano effettuato le valutazioni in gravidanza. Questo dato supporta l'ipotesi che uno screening precoce e un intervento psicoeducazionale, effettuati sulle donne in gravidanza e seguite in diversi momenti fin dal momento della consegna del libretto, possano permetterci di rilevare le pazienti più a rischio e di intervenire in modo tempestivo, riducendo in tal modo il carico di psicopatologia perinatale ed in particolare nel primo mese postpartum.

Successivamente è stato possibile confrontare i dati relativi al *gruppo 1* e *gruppo 2* per quanto riguarda i risultati del questionario PDPI-R al fine di indagare la presenza di fattori di rischio. Le donne entrate nello studio durante il post partum avevano una probabilità circa due volte maggiore di presentare *maternity blues* rispetto a quelle reclutate in gravidanza e seguite per tutto questo periodo. Un altro dato che differiva in modo statisticamente significativo riguarda la condizione "non coniugato/non convivente", evenienza maggiormente frequente nelle donne arruolate nel post partum anche se il dato è al limite della significatività (95% IC=0.99-19.12). Questo risultato può essere interpretato come un dato casuale, data l'incompletezza e l'instabilità del materiale, ma anche come lo specchio di un drop out selettivo, ovvero donne con difficoltà dovute all'assenza del sostegno di un partner abbandonerebbero più facilmente lo studio.

Il confronto dei fattori di rischio ha permesso, inoltre, di notare che le donne

reclutate e seguite per tutto il periodo della gravidanza presentavano al primo mese post partum migliori livelli di autostima, maggiore sostegno da parte del compagno, della famiglia e degli amici, minori problemi coniugali e minore tendenza a lamentarsi del temperamento del bambino.

Questo dato spinge ad una riflessione circa l'efficacia di un intervento psicoeducazionale effettuato durante la gravidanza, che potrebbe, quindi, consentire alle donne di affrontare questa particolare fase della vita con maggiore consapevolezza, aiutandole a trovare un migliore supporto nell'ambito familiare e preparandole a prendersi cura del proprio bambino nella maniera più serena possibile.

Analizzando i fattori di rischio associati a elevati punteggi della STAI al primo mese postpartum, è emerso che tra tutte le donne seguite durante la gravidanza, quelle più ansiose riportavano con maggiore frequenza elevati punteggi dell'EPDS e un'anamnesi positiva per depressione pregressa. In altre parole, ad ogni item positivo in più all'EPDS, aumentava il rischio di avere una fenomenica ansiosa importante, ma soprattutto l'aver avuto una depressione pregressa aumentava il rischio di avere una fenomenica ansiosa importante di più di 13 volte, pur essendo l'IC piuttosto ampio (95%IC=1.76-103.31).

Le donne con elevati punteggi alla STAI reclutate nel postpartum presentavano elevati punteggi dell'EPDS e lamentavano la presenza di eventi vitali stressanti, oltre che la mancanza di sostegno da parte degli amici. In particolare, gli eventi stressanti raddoppiavano la probabilità di avere un punteggio alla STAI di stato al

T4 bis ≥ 40 , come se queste donne fossero più vulnerabili ai fattori esterni e alla mancanza di un supporto.

Viceversa, gli elevati punteggi dell'EPDS del primo mese postpartum, nelle donne seguite per tutta la gravidanza, erano spiegati per il 72% da queste variabili: elevati punteggi della STAI di stato al T4, presenza di maternity blues, mancanza di sostegno del compagno, gravidanza non desiderata, temperamento del bambino, depressione in gravidanza, problemi coniugali e stato civile (essere non coniugata/convivente). Nelle donne arruolate nel postpartum, invece, elevati punteggi dell'EPDS erano spiegati per il 64% da un elevato punteggio della STAI di stato al T4, dall'aver avuto un maternity blues, dallo stress per la cura del bambino e dal temperamento del bambino.

Si può pertanto notare come i fattori di rischio associati a un elevato punteggio dell'EPDS al primo mese postpartum siano più numerosi per le donne seguite in gravidanza rispetto a quelle entrate nello studio nel postpartum. Allo stato attuale, in letteratura non è riportato alcuno studio che ci permetta di confrontare tale risultato, né tantomeno di spiegarlo. Possiamo però ipotizzare che il maggior numero di fattori di rischio nel gruppo 1 sia dovuto alla presenza dei casi più gravi, poiché quelli più lievi sono stati trattati; in altri termini, è come se le donne seguite in gravidanza avessero bisogno di molti più fattori di rischio per sviluppare una sintomatologia depressiva nel primo mese postpartum.

10. Limiti dello studio

I limiti presenti in uno studio di tipo longitudinale naturalistico sono diversi. Il limite principale è rappresentato dall'omogeneità del campione: difatti la popolazione di donne in studio che avevano accettato il reclutamento presentava una spiccata percentuale di donne con un livello di istruzione medio alto (diploma superiore e laurea) mentre le donne che avevano rifiutato avevano più frequentemente un livello di istruzione inferiore ed uno stato socioeconomico più basso; questo dato porta il campione in studio, di donne con un determinato livello culturale, mediamente benestanti, prevalentemente italiane, a non essere totalmente rappresentativo della popolazione generale.

Per quanto riguarda il tasso di risposta per lo studio in questione, questo risulta confrontabile con quello di studi simili per l'utilizzo di questionari di autovalutazione e interviste cliniche strutturate, ma comunque moderatamente basso.

Un ulteriore limite lo possiamo individuare nella mancanza di un programma di follow up che si estenda al primo anno dopo il parto, anche se le pazienti che lo desiderano possono rimanere in contatto con la nostra unità operativa.

11. Conclusioni

Così come il primo studio, lo studio PND-ReScU® II ci pone di fronte ad una fotografia dettagliata sul problema tanto importante quanto sottovalutato, in primo luogo dalle madri stesse, della depressione sia durante la gravidanza che nel primo periodo post partum. Inoltre mette in evidenza quanto sia importante e spesso risolutivo un intervento preventivo volto alla riduzione della psicopatologia perinatale già nelle prime fasi della gravidanza.

Questo studio ha dato la possibilità ai clinici di valutare l'efficacia di uno screening effettuato con una metodica semplice ed essenziale nell'individuare ed eventualmente trattare il più tempestivamente possibile quei casi in cui erano presenti determinati fattori di rischio, indagati attraverso strumenti specifici e validati, al fine di migliorare il profilo sintomatologico delle madri, e di conseguenza lo sviluppo psicofisico dei loro figli.

L'ambito di studio prevedeva necessariamente un approccio ed una gestione multidisciplinare dei risultati emersi, e di conseguenza una serie di interventi articolati su più livelli, adattati caso per caso alle singole esigenze delle donne. All'occorrenza sono state proposte sedute di consulenza psicologica e psichiatrica e, quando consigliato, proposto un trattamento psicoterapico ed eventualmente farmacologico finalizzato a ristabilire per quanto possibile l'equilibrio mentale necessario ad una donna per svolgere serenamente la funzione di nuova madre.

I risultati emersi supportano l'ipotesi che un intervento psicoeducazionale con

finalità informative effettuato nel corso della gravidanza possa permettere alle donne di assimilare gli strumenti idonei per affrontare il periodo perinatale in modo più consapevole.

In effetti questo studio rappresenta un tassello chiave nell'importante percorso che la nostra società sta intraprendendo nell'ambito della psicopatologia in generale, e, più in particolare, per quello che riguarda la storia delle malattie mentali nel corso di periodi più delicati come quello della gravidanza. E' necessario infatti un radicale cambiamento culturale, un atteggiamento più consapevole e razionale nella gestione di questi episodi, che deve essere spogliato da sentimenti di vergogna o attitudini di chiusura nei confronti del problema. Molto spesso per le donne il passo più difficile da compiere è quello dell'accettare di aver bisogno o di meritarsi un aiuto, e domandarlo. Proprio per questo, le routinarie visite ambulatoriali risultano enormemente meno efficaci rispetto ad un programma di screening precoce, strutturato in modo semplice e con un linguaggio accessibile, al fine di individuare i soggetti maggiormente esposti a rischio e, come confermano i dati di questa tesi, strumenti di indagine come la PDPI-R risultano ottimali al conseguimento di tali finalità. Inoltre, figure professionali come le ostetriche, ginecologi, neonatologi che hanno frequenti occasioni di contatto con le nuove madri, se adeguatamente formate, possono rappresentare una potenziale risorsa per la diagnosi precoce.

Oltre alle finalità intrinseche dello studio, che riguardano sia la parte epidemiologica, sia la parte preventiva e terapeutica, lo studio ha avuto

l'importante merito di sensibilizzare l'opinione pubblica e la classe medica sulla vulnerabilità psichica e sulla particolare sensibilità delle donne nel periodo perinatale, contribuendo ad abbattere quel muro, fatto di vergogna e autosvalutazione, inadeguatezza e colpa, che una donna in difficoltà costruisce intorno a sé, tendendo una mano sicura, che le restituisca la consapevolezza di avere gli strumenti necessari a svolgere serenamente il ruolo di madre.

12. Figure e Tabelle

Figura 1. Disegno dello studio

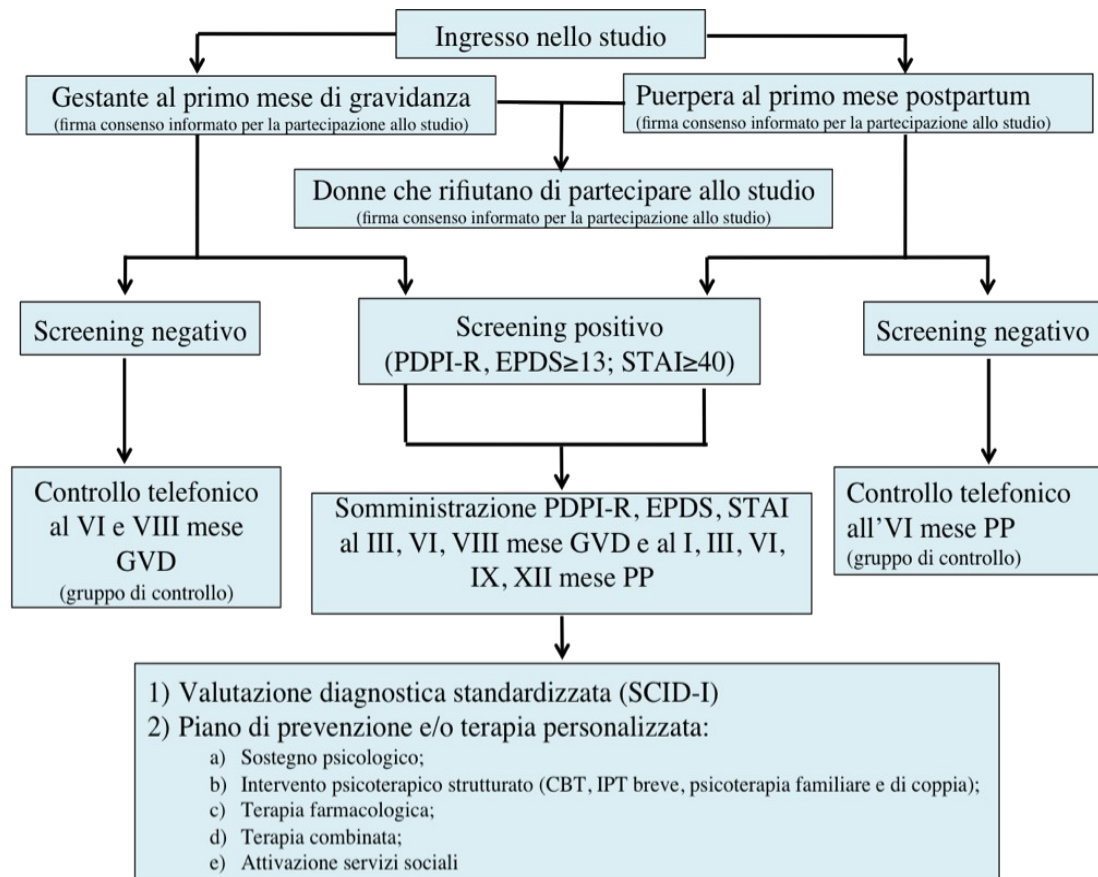


Figura 2. Flow chart delle partecipanti.

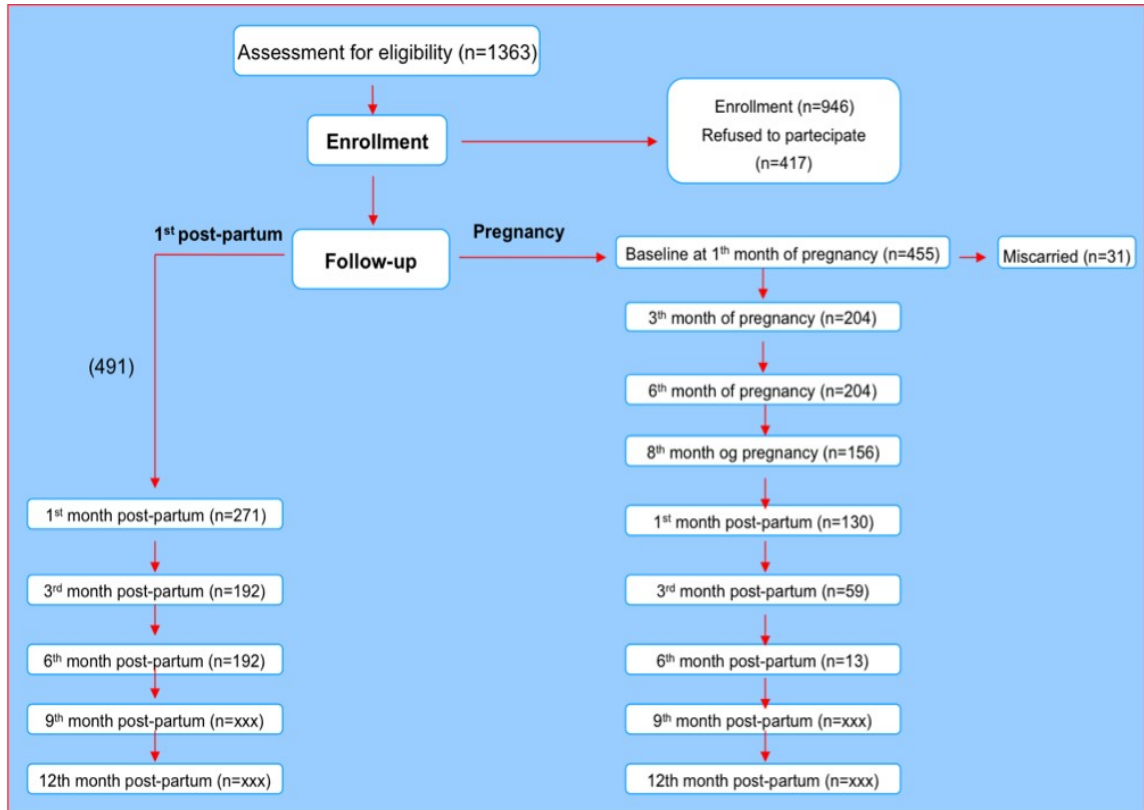


Tabella 1. Fattori di rischio per depressione post partum e relative strategie preventive.

Fattori di rischio	Interventi
Biologici (genetici, ormonali, sensibilità)	Farmaci antidepressivi
Stress	Terapia cognitivo comportamentale focalizzata sulle aspettative, gestione dello stress, relazioni e capacità di risolvere problemi
Supporto sociale inadeguato	Psicoterapia interpersonale focalizzata ad individuare il supporto necessario
Deficit alimentari	Educazione alimentare e supplementi specifici se indicati (omega-3, folati, ferro)
Insufficiente attività fisica	Educazione sull'attività fisica perinatale
Insonnia	Educazione sul sonno perinatale e farmaci se necessario
Supporto per l'allattamento	Integrazione di latte se la madre vuole allattare ma ha delle difficoltà; supporto per lo svezzamento se l'allattamento risulta eccessivamente stressante
Pianificazione familiare	Consulto attivo non coercitivo di pianificazione familiare; supporto psicoterapico per una comunicazione efficace con il partner se necessario

Tabella 2. Caratteristiche socio-demografiche del campione arruolato (n=946;

	Pazienti non arruolate (n=417)	Gruppo 1 (n=455)	Gruppo 2 (n=491)	TEST
Età (media ± SD)	32.58±5.70	32.75±4.84	33.35±4.81	F=2.62, p=0.07
Stato civile n (%)				$\chi^2=8.48$, p=0.21
Single	36 (8.9)	26 (6.2)	24 (5.5)	
Coniugata/Convivente	353 (87.2)	381 (90.9)	389 (89.8)	
Separata/Divorziata	16 (4.0)	11 (2.6)	20 (4.6)	
Vedova	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	
Occupazione n (%)				$\chi^2=28.15$, *p<.001
Studentessa	9 (2.2)	8 (1.9)	9 (2.1)	
Disoccupata	32 (8.0)	35 (8.4)	31 (7.2)	
Impiegata	228 (56.7)	262 (62.7)	263 (60.7)	
Casalinga	90 (22.4)*	46 (11.0)	56 (12.9)	
Lavoratrice autonoma	43 (10.7)	67 (16.0)	74 (17.1)	
Scolarità n (%)				$\chi^2=99.64$, *p<.001
Licenza elementare	1 (0.3)	5 (1.2)	3 (0.7)	
Licenza media	163 (41.7)*	74 (17.7)	67 (15.5)	
Diploma Superiore	112 (28.6)*	206 (49.4)	210 (48.7)	
Laurea	115 (29.4)	132 (31.7)	151 (35.0)	
Stato socioeconomico n (%)				$\chi^2=15.27$, *p=.004
Basso	52 (13.7)*	33 (8.0)	34 (7.9)	
Medio	316 (83.2)	373 (90.8)	390 (90.7)	
Elevato	12 (3.2)	5 (1.2)	6 (1.4)	
Living Area n (%)				$\chi^2=6.0$, p=0.19
Urbana	185 (46.6)	176 (42.5)	218 (50.8)	
Suburbana	199 (50.1)	225 (54.3)	200 (46.6)	
Rurale	13 (3.3)	13 (3.1)	11 (2.6)	
Prima gravidanza n (%)				
Sì	225 (54.0)	253 (61.6)	245 (56.8)	$\chi^2=4.98$, p=.08
No	192 (46.0)	158 (38.4)	186 (43.2)	
Nazionalità n (%)				$\chi^2=63.12$, *p<.001
Italiana	320 (77.3)*	393 (93.1)	401 (92.6)	
Non italiana	94 (22.7)	29 (6.9)	32 (7.4)	
Assunzione farmaci n (%)				
Sì	0 (0.0)	40 (10.0)	25 (5.8)	
No	25 (100.0)	360 (90.0)	408 (94.2)	
Concepimento n (%)				
Spontaneo	39 (95.1)	401 (98.0)	431 (99.5)	
Inseminazione artificiale	2 (4.9)	8 (2.0)	2 (0.5)	

gruppo 1: n=455; gruppo 2: n=491) vs il campione non arruolato (n=417)

Tabella 3. Punteggi medi EPDS e STAI al primo mese postpartum nei due gruppi

	Gruppo	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
EPDS_TOT_T4	1	130	3,4077	3,89931	,34199
	2	271	6,0923	4,19024	,25454
STAI_STATO_T4	1	132	30,4318	6,81959	,59357
	2	268	34,5522	8,62022	,52656

Tabella 4. Confronto dei punteggi medi EPDS e STAI al primo mese postpartum nei due gruppi (test t di Student per campioni indipendenti)

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	95% CI of the Difference	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower
EPDS_TO T_T4	Equal variances assumed	,662	,416	-6,140	399	,000*	-3,5441	-1,8249
	Equal variances not assumed			-6,297	271,676	,000	-3,5238	-1,8452
STAI_STA TO_T4	Equal variances assumed	3,768	,053	-4,800	398	,000*	-5,8078	-2,4329
	Equal variances not assumed			-5,193	320,830	,000	-5,6814	-2,5593

*p<0.001

Tabella 5. Confronto tra i due gruppi delle percentuali di donne che superano il cut off EPDS ≥ 12 (test χ^2)

	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for Gruppo (1,00 / 2,00)	1,992	,730	5,432
For cohort EPDS_CUT.4 = ,00	1,038	,989	1,089
For cohort EPDS_CUT.4 = 1,00	,521	,200	1,358
N of Valid Cases	401		

Chi-Square Tests

Pearson Chi-Square 1,877

Asymp. Sig. (2-sided) .171

Tabella 6. Confronto tra i due gruppi delle percentuali di donne che superano il cut off STAI ≥ 40 (test χ^2)

	Value	95% Confidence Interval	
	Lower	Upper	Lower
Odds Ratio for Gruppo (1,00 / 2,00)	2,798	1,370	5,715
For cohort STAI_4_cut = ,00	1,136	1,054	1,225
For cohort STAI_4_cut = 1,00	,406	,213	,775
N of Valid Cases	400		

Chi-Square Tests

Pearson Chi-Square 8,517

Asymp. Sig. (2-sided) .004*

*p<0.05

Tabella 7. Confronto fattori di rischio dicotomici valutati con la PDPI-R nei due gruppi (test χ^2 , test esatto di Fisher)

Fattore di rischio	Test χ^2	Asymp. Sig. (2-sided)	OR	95% CI upper	95% CI lower
Stato civile	4.48	.044*	4.35	.99	19.12
Stato sociale	.707	.678	2.42	.29	20.36
Depressione in gravidanza	2.15	.142	1.73	.83	3.62
Ansia in gravidanza	2.36	.125	1.46	.89	2.38
Gravidanza pianificata	.46	.497	1.17	.74	1.84
Gravidanza non desiderata	2.20	.138	1.83	.81	4.13
Depressione pregressa	.013	.909	.96	.54	1.72
Maternity blues	8.91	.003*	1.96	1.26	3.07

P<0.05

Tabella 8. Confronto dei fattori di rischio non dicotomici (test t di Student per campioni indipendenti)

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means			
		F	t	Sig. (2-tailed)	Mean Differ.	Std. Error Differ.	Sig.
		Lower	Lower	Lower	Upper	Lower	Upper
AUTOSTIMA	Equal variances assumed	11,101	-1,642	,101	-,06166	,03755	,001*
	Equal variances not assumed		-2,166	,031	-,06166	,02847	
Gravidanza non pianificata/ non desiderata	Equal variances assumed	1,825	-1,088	,277	-,07013	,06444	,178
	Equal variances not assumed		-1,097	,274	-,07013	,06395	
Sostegno compagno	Equal variances assumed	36,498	-3,179	,002	-,20201	,06355	,000*
	Equal variances not assumed		-3,679	,000	-,20201	,05491	
Sostegno famiglia	Equal variances assumed	13,732	-2,016	,045	-,17837	,08848	,000*
	Equal variances not assumed		-2,203	,028	-,17837	,08098	
Sostegno amici	Equal variances assumed	4,555	-3,582	,000	-,49407	,13794	,033*
	Equal variances not assumed		-3,743	,000	-,49407	,13199	
Difficoltà coniugali	Equal variances assumed	6,731	-1,321	,187	-,08889	,06730	,010*
	Equal variances not assumed		-1,476	,141	-,08889	,06023	
Life stress	Equal variances assumed	1,925	-1,478	,140	-,14273	,09659	,166
	Equal variances not assumed		-1,478	,141	-,14273	,09660	
Stress cura bambino	Equal variances assumed	,458	,056	,956	,00383	,06893	,499
	Equal variances not assumed		,055	,957	,00383	,07030	
Temperamento bambino	Equal variances assumed	25,163	-2,507	,013	-,16635	,06634	,000*
	Equal variances not assumed		-2,855	,005	-,16635	,05826	

*p<.05

Tabella 9. Fattori di rischio associati ad elevati punteggi della STAI nel gruppo 1 (modello di regressione logistica con il metodo stepwise aggiustato per l'età)

		B	S.E.	Sig.	OR	95,0% C.I.for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1(a)	Età	-,053	,094	,574	,948	,788	1,141
	EPDS_TOT_T4	,493	,129	,000	1,637	1,270	2,109
	Constant	-3,480	3,019	,249	,031		
Step 2(b)	Età	-,060	,100	,546	,942	,775	1,145
	EPDS_TOT_T4	,511	,144	,000**	1,667	1,258	2,210
	Depressione pregressa_T4	2,602	1,038	,012*	13,496	1,763	103,306
	Constant	-4,291	3,263	,189	,014		

*p<0.05; **p<0.001

a Variable(s) entered on step 1: EPDS_TOT.4.

b Variable(s) entered on step 2: F7_depressione_pregressa.4.

c Gruppo = 1,00

Tabella 10. Fattori di rischio associati ad elevati punteggi della STAI nel gruppo 2 (modello di regressione logistica con il metodo stepwise aggiustato per l'età)

		B	S.E.	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
Step 1(a)	Età	-,033	,053	,535	,968	,873	1,073
	EPDS_TOT_T4	,486	,093	,000	1,626	1,355	1,952
	Constant	-4,143	1,938	,032	,016		
Step 2(b)	Età	,005	,058	,926	1,005	,897	1,126
	EPDS_TOT_T4	,503	,104	,000	1,653	1,349	2,026
	Sostegno amici	,594	,204	,004	1,811	1,214	2,703
	Constant	-6,340	2,293	,006	,002		
Step 3(c)	Età	,001	,059	,981	1,001	,893	1,123
	EPDS_TOT_T4	,503	,107	,000**	1,654	1,342	2,038
	Sostegno_amici	,574	,211	,007*	1,775	1,174	2,683
	Life stress	,665	,281	,018*	1,945	1,121	3,373
	Constant	-6,766	2,340	,004	,001		

*p<0.05; **p<0.001

a Variable(s) entered on step 1: EPDS_TOT.4.

b Variable(s) entered on step 2: F8C_sostegno_amici.4.

c Variable(s) entered on step 3: F10_life_stress.4.

d Gruppo = 2,00

Tabella 11. Fattori di rischio associati ad elevati punteggi dell'EPDS nel gruppo 1 (modello di regressione lineare multipla con il metodo stepwise aggiustato per l'età)

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	beta	B	Std. Error
9 (Constant)	-3,692	1,663		-2,221	,029
Età	-,082	,049	-,096	-1,681	,096
STAI_STATO_T4	,272	,034	,491	7,881	,000**
Maternity blues	2,262	,500	,272	4,519	,000**
Sostegno compagno	2,580	,652	,290	3,958	,000**
Gravidanza non desiderata	,921	,340	,149	2,710	,008*
Temperamento bambino	1,970	,605	,191	3,258	,002*
Depressione in gravidanza	2,873	,804	,214	3,573	,001*
Difficoltà coniugali	-2,123	,601	-,258	-3,535	,001*
Stato civile (non coniugata/convivente)	4,533	1,737	,165	2,609	,011*

*p<0.05; **p<0.001

Tabella 12. Fattori di rischio associati ad elevati punteggi dell'EPDS nel gruppo 2 (modello di regressione lineare multipla con il metodo stepwise aggiustato per l'età)

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	beta	B	Std. Error
5 (Constant)	-6,950	1,791		-3,882	,000
Età	-,044	,045	-,047	-,962	,337
STAI_STATO_T4	,401	,028	,732	14,444	,000**
Maternity blues	1,173	,441	,133	2,658	,009*
Stress_bambino	,945	,360	,132	2,626	,009*
Temperamento bambino	-,628	,306	-,102	-2,048	,042*

*p<0.05; **p<0.001

13. Bibliografia

Abou-Saleh MT, Ghubash R, Karim L et al. Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*, 1998; 23: 465-475.

Abramowitz JS, Brody S, Leserman J. Obsessional thoughts and compulsive behaviors in a sample of women with postpartum mood symptoms. *Arch Womens Ment Healt* 2010;13:523-530.

ACOG Committee Obstetric Practice. ACOG Committee opinion, number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):171-3.

Adler NE, David HP, Major BN et al. Psychological factors in abortion. A review. *Am J Psychol* 1992; 47 (10): 1194-204.

Alder J, Fink N, Urech C et al. Identification of antenatal depression in obstetric care. *Arch Gynecol Obstet* 2011 Mar 19; Epub ahead of print.

Altshuler LL, Hendrick V, Cohen LS. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 29–33.

Alves SE, Akbari HM, Anderson GM et al. Neonatal ACTH administration elicits long-term changes in forebrain monoamine innervation: subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 814: 226-251.

American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion no. 343. Psychosocial risk factors: perinatal screening and intervention. *Obstet Gynecol* 2006; 108:469-77.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington (DC): American Psychiatric Association, 1994.

American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision (DSM-IV-TR), 4th edn. American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.

Andersson L, Sundström-Poromaa I, Bixo M et al. Point prevalence of psychiatric disorders during the second trimester of pregnancy: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 148-54.

Appleby I et al. Suicide and other causes of mortality after postpartum Psychiatric admission. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 209-11.

Areias MEG, Kumar R, Barros H, et al. Comparative incidence of depression in women and men during pregnancy and after childbirth. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Portuguese mothers. *Br. J. Psychiatry* 1996; 169, 30–35.

Armltage R, Fynn H, Hoffmann R, et al. Early developmental changes in sleep in infants: the impact of maternal depression. *Sleep* 2009;32(5):693-6.

Armstrong K, Fraser J, Dadds M et al. A randomized, controlled trial of nurse home visiting to vulnerable families with newborns. *J Paediatr Child Health* 1999; 35(3): 237-44.

Armstrong SJ, Small RE. The paradox of screening: rural women's views on screening for postnatal depression. *BMC Public Health* 2010; 10:744.

Austin MP, Hadzi-Pavlovic D, Saint K et al, Antenatal screening for the prediction of postnatal depression: validation of a psychosocial Pregnancy Risk Questionnaire. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:310-7

- Austin MP, Tully L, Parker G. Examining the relationship between antenatal anxiety and postnatal depression. *J Affect Disord* 2007;101: 169-74.
- Banti S, Mauri M, Oppo A et al. From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the Perinatal Depression–Research & Screening Unit study. *Compr Psychiatry* 2011; 52 343–351.
- Barnett B, Schaafsma MF, Guzman AM et al. Maternal anxiety: a 5-year review of an intervention study. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32: 423-38.
- Barnett B & Parker G. Possible determinants, correlates and consequences of high levels of anxiety in primiparous mothers. *Psychol Med* 1986; 16: 177–185.
- Bartley M. Unemployment and ill health: understanding the relationship. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 333–7.
- Beck CT. The effects of postpartum depression on maternal infant interaction: a meta-analysis. *Nurs Res* 1995; 44(5): 298-304.
- Beck CT. A meta-analysis of predictors of postpartum depression. *Nurs Res* 1996; 45(5): 297-303.
- Beck CT. A meta-analysis of the relationship between postpartum depression and infant temperament. *Nurs Res* 1996; 45(4): 225-30.
- Beck CT. A checklist to identify women at risk for developing postpartum depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1998; 27: 39–46.
- Beck CT. Maternal depression and child behaviour problems: a meta- analysis. *J Adv Nurs* 1999; 29:623–629.
- Beck CT. Predictors of postpartum depression: an update. *Nurs Res* 2001; 50(5): 275-85.

Beck CT. Revision of the postpartum depression predictors inventory. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002a; 31(4): 394-402.

Beck CT, Gable R. Postpartum Depression Screening Scale (PDSS). Los Angeles: Western Psychological Service 2002b.

Beck CT & Rice M. Further Development of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006; 35(6): 735-745.

Bennett HA, Einarson A, Taddio A et al. Depression during pregnancy: overview of clinical factors. *Clin Drug Investig* 2004;24:157-79.

Benvenuti P, Cabras PL, Servi P, et al. Puerperal psychoses: a clinical case study with follow-up. *J Affect Disord* 1992; 26: 25-30.

Bergink V, Kooistra L, Lambregtse-van den Berg LP et al. Validation of the Edinburgh Depression Scale during pregnancy. *J Psychosoma Res* 70 (2011) 385–389.

Berk M. sleep and depression: theory and practice. *Aust Fam Physician* 2009;38(5):302-4.

Blienski-Blattman D, Lemola S, Jauss C, et al. Postpartum depressive symptoms in the first 17 mothers after childbirth: the impact of an emotionally supportive partnership. *Int J Public Health* 2009;54(5):333-9.

Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M et al. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 2000; 157: 924-930.

Bloch M, Rotenberg N, Koren D et al. Risk factor for early postpartum depressive symptoms. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26:289-95.

Boath E, Bradley E, Henshaw C. The prevention of postnatal depression: a

narrative systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2005;26:185-92.

Bodnar LM, Wisner KL. Nutrition and depression: implications for improving mental health among childbearing-age women. *Biol Psychiatry* 2005;58:679-85.

Borri C, Mauri M, Oppo A et al. Axis-I psychopathology and functional impairment at the 3rd month of pregnancy. Results from the Perinatal Depression—Research & Screening Unit (PND-ReScU) study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(10): 1617-24.

Boyce P. Personality dysfunction, marital problems and postnatal depression. In: Cox J, Holden J, eds. *Perinatal Psychiatry: Use and Misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*. London, England: Gaskell. 1994; 82–102.

Boyce PM, Todd AL. Increased risk of postnatal depression after emergency caesarean section. *Med J Aust* 1992; 157: 172–4.

Boyle FM, Vance JC, Najman JM et al. The mental health impact of stillbirth, neonatal death or SIDS: Prevalence and patterns of distress among mothers. *Soc Sci Med* 1996; 43, 1273–1282.

Breznitz Z, Friedman SL. Toddlers' concentration: does maternal depression make difference? *J Child Psychol Psychiatry* 1988; 29: 267–279.

Brockington I. *Motherhood and mental health*. Oxford, Oxford University Press. 1996.

Brockington I. Postpartum psychiatric disorders. *The Lancet* 2004, Vol 363: 303-310.

Brown GW, Harris TO. *Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women*. London: Tavistock. 1978.

Brown WA, Shereshefsky P. *Seven women: a prospective study of postpartum*

psychiatric disorders. *Psychiatry* 1972; 35 (2):139-5.

Brugha TS, Sharp HM, Cooper SA et al. The Leicester 500 Project. Social support and the development of postnatal depressive symptoms, a prospective cohort survey. *Psychol Med* 1998; 28:63–79

Brugha TS, Wheatley S, Taub NA et al. Pragmatic randomized trial of antenatal intervention to prevent post-natal depression by reducing psychosocial risk factors. *Psychol Med* 2000; 30(6): 1273-81.

Buckwalter JG, Stanczyk FZ, McCleary CA et al. Pregnancy, the postpartum, and steroid hormones: effects on cognition and mood. *Psychoneuroendocrinology*, 1999; 24: 69-84.

Buist A. Childhood abuse, parenting and postpartum depression. *Aust N Z J Psychiatry* 1998; 32: 479–487.

Buist A, Westley D, Hill C. Antenatal prevention of postpartum depression. *Arch. Women's Ment. Health* 1999; 1: 167–173.

Campbell S, Cohn J, Flanagan C. Course and correlates of postpartum depression during the transition to parenthood. *Dev Psychopathol* 1992; 4: 29-47.

Cassano GB, Rucci P, Frank E et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (7): 1264-9.

Chabrol H, Teissedre F, Saint-Jean M et al. Prevention and treatment of postpartum depression: a controlled randomized study on women at risk. *Psychol Med* 2002; 32(6):1039-47.

Chang D, Schwartz EB, Douglas E, et al. Unintended pregnancy and associates maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception*

2009;79(3):194-8.

Chaudron LH, Klein MH, Remington P et al. Predictors, prodromes and incidence of postpartum depression. *J Psychosom Obstetr Gynecol* 2001;22:103-12.

Chen CH, Tseng YF, Chou FH et al. Effects of support group intervention in postnatally distressed women. A controlled study in Taiwan. *J Psychosom Res* 2000; 49(6):395-9.

Cheng CY, Picslar RH. Effects of stress and social support in postpartum health of Chinese mothers in the USA. *Res Nurs Health* 2009;32(6):582-91.

Cho YJ, Han JY, Chou JS, et al. Prenatal multivitamins containing folic acid do not decrease prevalence of depression among pregnant women. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(5):482-4.

Cleland J. Contraception in historical and global perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23(2):165-76.

Cogill SR, Caplan HL, Alexandra H et al. Impact of maternal postnatal depression on cognitive development of young children. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 3; 292 (6529): 1165-7.

Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL et al. Relapse of Major Depression During Pregnancy in Women Who Maintain or Discontinue Antidepressant Treatment. *JAMA*. 2006; 295(5): 499-507.

Cohen LS & Nonacs RM. *Mood and Anxiety Disorders During Pregnancy and Postpartum*. American Psychiatric Publishing, Inc, Washington (DC), London (England), 2005.

Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW et al. A reevaluation of risk in utero exposure to lithium. *J Am Med Assoc* 1994; 271(19): 1485.

Cohen LS, Robertson LM, Goldstein J et al. Impact of pregnancy on risk for relapse of MDD. In: Syllabus and Proceedings Summary of the 150th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22; San Diego, Calif. No. 1997; 57:23.

Cohen J, 1988. Statistical power analysis for the behavioral science. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA 2006;295(5):499-507

Cohn JF, Tronick EZ. Three-month-old infants' reaction to simulated maternal depression. Child Dev 1983; 54: 185–193.

Cooper PJ, Campbell EA, Day A et al. Non-psychotic psychiatric disorder after childbirth. A prospective study of prevalence, incidence, course and nature. Br J Psychiatry 1988; 152: 799-806.

Cooper PJ, Murray L. Course and recurrence of postnatal depression: evidence for the specificity of the diagnostic concept. Br J Psychiatry 1995; 166: 191–195.

Cornish AM, McMahon CA, Ungerer JA et al. Postnatal depression and infant cognitive and motor development in the second postnatal year: the impact of the gender chronicity and infant gender. Infant Behav Dev 2005; 28: 407-417.

Corrall M, Wardrop AA, Zhang H, et al. Morning light therapy for postpartum depression. Arch Womens Ment Health 2007;10(5):321-4.

Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. J Nutr 2003;133(12):4139-42.

Cox AD, Puckering C, Pound A et al. The impact of maternal depression in young

children. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28:917–928.

Cox JL, Rooney A, Thomas P. How accurately do mothers recall postnatal depression? Further data from a 3 years follow-up study. *J Psychosom Obst Gynecol* 1984; 3: 185-189.

Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10 items Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987; 150:782-786.

Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry* 1993; 163:27–31.

Crockett K, Zlotnick C, Davis M, et al. A depression preventive intervention for rural low-income African-American pregnant women at risk for postpartum depression. *Arch Womens Ment Health* 2008; 11(5-6):319-25

Csatordai S, Kozinszky Z, Devosa I, et al. Obstetric and sociodemographic risk of vulnerability to postnatal depression. *Patient Educ Couns* 2007;67(1-2):84-92.

Cummings EM, Davies PT. Maternal depression and child development. *J Child Psychol Psychiatry* 1994; 35: 73–112.

David HP, Morgall JM. Family planning for the mentally disorder and retarded. *J Nerv Ment Dis* 1990;178(6):385-91

Davidson JR. Post-partum mood change in Jamaican women: a description and discussion on its significance. *Br J Psychiatry* 1972; 121(565): 659-63.

Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H et al. Frontal Lobe activity and affective behavior of infants of mothers with depressive symptoms. *Child Dev* 1992; 63: 725-737.

Dell’Osso L, Armani A, Rucci P et al. Measuring mood spectrum. Comparison of

interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. *Compr Psychiatry* 2002; 43 (1): 69-73.

Dell'Osso L, Rucci P, Cassano GB, [Maser JD](#), [Endicott J](#), [Shear MK](#), [Sarno N](#), [Saettoni M](#), [Grochocinski VJ](#), [Frank E](#). Measuring social anxiety and obsessive-compulsive spectra: comparison of interviews and self-report instruments. *Compr Psychiatry* 2002; 43: 81-7.

Demyttenaere K, Lenaerts H, Nijs P, [Van Assche FA](#). Individual coping style and psychological attitudes during pregnancy predict depression levels during pregnancy and during postpartum. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 95–102.

Dennis CL. The effect of peer support on postpartum depression: a pilot randomized controlled trial. *Can J Psychiatry* 2003; 48(2): 115-24.

Dennis CL & Chung Lee L. Postpartum depression help-seeking barriers and maternal treatment preferences: a qualitative systematic review. *Birth* 2006; 33:323-331.

Dennis CL, Creedy D. Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4:CD001134.

Dennis CL, Janssen PA, Singer J. Identifying woman at-risk for postpartum depression in the immediate postpartum period. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(5); 338-46.

Dennis CL. Preventing and treating postnatal depression. Comprehensive screening programmes and better organization of care are key. *British Medical Journal* 2009; 338,a2975,DOI:10.1136/hmj.a2975.

DeVriese SR, Christophe AB, Maes M. Lowered serum n-3 polyunsaturated fatty acid (PUFA) levels predict the occurrence of postpartum depression: further evidence that lowered n-PUFAs are related to major depression. *Life Sci*

2003;73:3181-7.

Dimidjian S, Devis KJ. Newer variations of cognitive-behavioral therapy: behavioral activation and mindfulness-based cognitive therapy. *Curr Psychiatry Rep* 2009;11(8):453-8

Eberhard-Gran M, Eskild A, Tambs K et al. Review of validation studies of the Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 243–249.

Elkin I, Shea MT, Watkins JT et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program: general effectiveness of treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 971–982.

Elliott SA, Leverton TJ, Sanjack M et al. Promoting mental health after childbirth: a controlled trial of primary prevention of postnatal depression. *Br J Clin Psychol* 2006; 39(Pt 3):223-41.

Essex MJ, Klein MH, Miech L et al. Timing of initial exposure to maternal major depression and children's mental health symptoms in kindergarten. *Br J Psychiatry* 2001, 179:151-156.

Evans J, Heron J, Francomb H et al. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 2001; 323: 257-60.

Fairbrother N, Abramowitz JS. New parenthood a risk factor for the development of obsessional problems. *Behav Res Ther* 2007; 45:2155-2163.

Fava M, Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. *J Clin Psychiatry* 2009;70(Suppl 5):12-7.

Feksi A, Harris B, Walker RF et al. 'Maternity blues' and hormone levels in saliva. *J Affect Disord*, 1984; 6: 351-355.

Field T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety

practices: a review. *Infant Behav Dev* 2010;33(1):1–6.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID). New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research 1995.

Fisher J, Astbury J, Smith A. Adverse psychological impact of operative obstetric interventions: a prospective longitudinal study. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(5): 728-38.

Fisher JR, Wynter KH, Rowe HJ. Innovative psycho-educational program to prevent common postpartum mental disorders in primiparous women: a before and after controlled study. *BMC Public Health* 2010, 10:432.

Fitelson E, Kim S, Baker AS et al. Treatment of postpartum depression: clinical, psychological and pharmacological options *International Journal of Women's Health* 2011; 3: 1-14.

Fleming AS, Klein E, Corter C. The effects of a social support group on depression, maternal attitudes and behavior in new mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33(4):685-98.

Flynn HA, Blow FC, Marcus SM. Rates and predictors of depression treatment among pregnant women in hospital-affiliated obstetrics practices. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28: 289-95.

Forman DN, Videbech P, Hedegaard M et al. Postpartum depression: identification of women at risk. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1210–7.

Fowles ER, Horowitz JA. Clinical assessment of mothering during infancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2006;35:662-70

Freeman MP. Complementary and alternative medicine for perinatal depression. *J*

Affect Disord 2009;112:1-10.

Friedman T, Gath D. The psychiatric consequences of spontaneous abortion. Br J Psychiatry 1989; 155, 810–813.

Frost M, Condon JT. The psychological sequelae of miscarriage: a critical review of the literature. Aust N Z J Psychiatry 1996; 30(1): 54-62.

Garbers S, Correa N, Tobier N, et al. Association between symptoms of depression and contraceptive methods choices among low-income women at urban reproductive health centers. Matern Child Health J 2010;14(1):102-9.

Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN et al. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. Obstet Gynecol 2005;106(5):1071-83.

Gaynes, BN, Gavin, N, Meltzer-Brody S et al (2005) Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. Evidence Report/Technology Assessment No. 119. AHRQ Publication, Evid Rep Technol Assess (Summ). 2005 Feb;(119):1-8.

Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S et al. Perinatal Depression: Feasibility Study. Final Report from the RTI-International-University of North Carolina Evidence-based Practice Center to the Agency for Healthcare Research and Quality under Contract No. 290-02-0016. Research Triangle Park, NC; 2003.

Gibbons RD, Hedeker D, Elkin I et al. Some conceptual and statistical issues in analysis of longitudinal psychiatric data. Application to the NIMH treatment of Depression Collaborative Research Program dataset. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:739-750.

Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. Acta Psychiatr Scand 2009; 119(5):350-64.

Gilchrist AC, Hannaford PC, Frank P et al. Termination of pregnancy and psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 1995; 167(2): 243-8.

Gitlin MJ, Pasnau RO. Psychiatric syndromes linked to reproductive function in women: a review of current knowledge. *Am J Psychiatry* 1989; 146(11): 1413-22. Review 90.

Gjerdingen DK, Yawn BP. Postpartum depression screening: importance, methods, barriers and recommendations for practice. *J Am Board Fam Med* 2007;20:280-8

Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 105-106.

Gonidakis F, Rabavilas AD, Varsou E et al. A 6-month study of postpartum depression and related factors in Athens, Greece. *Compr Psychiatry* 2008;49(3):275-82.

Gordon RE, Gordon KK. The relationship between birth order and psychiatric problems. *J Am Coll Health Assoc* 1967; 16(2): 185-9.

Gorman LL, O'Hara MW, Figueiredo B et al. TCS-PND Group 2004. Adaptation of the structured clinical interview for DSM-IV disorders for assessing depression in women during pregnancy and post-partum across countries and culture. *Br J Psychiatry (Suppl.)* 2004; 46: 17-23.

Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH et al. Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57(2): 269-74.

Goyal D, Gay C, Lee KA. How much does low socioeconomic status increase the risk of prenatal and postpartum depressive symptoms in first-time mothers? *Womens Health Issues* 2010;20:96-104

Graff LA, Dyck DG, Schallow JR. Predicting postpartum depressive symptoms and structural modelling analysis. *Percept Mot Skills* 1991; 73: 1137-1138.

Grant KA, McMahon C & Austin MP. Maternal anxiety during the transition to parenthood: A prospective study. *J Affect Disord* 2008; 108(1-2): 101-111.

Grigorladis S, Erlick Robinson G, Fung K, et al. Traditional postpartum practices and rituals: clinical implications. *Can J Psychiatry* 2009;54(12):834-40.

Groër MW, 2005. Differences between exclusive breastfeeders, formula-feeders, and controls: a study of stress, mood, and endocrine variables. *Biol Res Nurs*, 7(2):106-117.

Hall LA, Kotch JB, Browne D et al. Self-esteem as a mediator of the effects of stressors and social resources on depressive symptoms in postpartum mothers. *Nurs Res* 1996; 45(4): 231-8.

Hamark B, Uddenberg N, Forssman L. The influence of social class on parity and psychological reactions in women coming for induced abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74(4): 302-6.

Hamilton JA. Postpartum psychiatric syndromes. *Psychiatr Clin North Am* 1989;12(1): 89-103.

Hannah P, Adams D, Lee A, et al. Links between early post-partum mood and post-natal depression. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 777-80.

Harris T, Brown GW, Bifulco A. Loss of parent in childhood and adult psychiatric disorder: the role of social class position and premarital pregnancy. *Psychol Med* 1987; 17(1): 163-83.

Harris T, Brown GW, Bifulco A. Loss of parent in childhood and adult psychiatric disorder: a tentative overall model. *Develop Psychopathol* 1990; 2, 311-328.

Hart R, McMahon CA. Mood state and psychological adjustment to pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2006;9:329-37.

Hay DF, Pawlby S, Angold A et al. Pathways to violence in the children of mothers who were depressed postpartum. *Dev Psychol* 2003; 39(6): 1083-1094.

Hegaard HK, Kjaergaard H, Damm P, et al. Experience of physical activity during pregnancy in Danish nulliparous women with a physically active life before pregnancy: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010;10(1):33.

Heh S, Huang L, Ho S, et al. Effectiveness of an exercise support program in reducing the severity of postnatal depression in Taiwanese women. *Birth* 2008;35:60-5.

Heinrichs M, Meinlschmidt S, Neumann I, et al. Effects of suckling on hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to psychosocial stress in postpartum lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(10):4798-804.

Heitler JB. Preparatory techniques in initiating expressive psychotherapy with lower-class, unsophisticated patients. *Psychol Bull* 1976; 83(2): 339-52.

Heron J, O'Connor TG, Evans J, Golding J, Glover V. The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord* 2004;80:65-73.

Herrera E, Reissland N & Shepherd J. Maternal touch and maternal child directed speech: effects of depressed mood in the postnatal period. *J Affect Disord* 2004, 81(1): 29-39.

Hewitt CE, Gilbody SM. Is it clinically and cost effective to screen for postnatal depression: a systematic review of controlled clinical trials and economic evidence. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009: 1019-27.

Herz EK. Prediction, Recognition, and Prevention. In Hamilton JA and Harberger PN (Eds.), *Postpartum Psychiatric Illness: A picture puzzle*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press 1992.

Hibbenln JR. Seafood consumption, the DHA content of mother's milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis

Hickey AR, Boyce PM, Ellwood D et al. Early discharge and risk for postnatal depression. *Med J Aust* 1997; 1; 167(5): 244-7.

Hipwell AE, Goossens FA, Melhuish EC et al. Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Dev Psychopathol* 2000; 12: 157-175.

Hiscock H, Wake M. Randomised controlled trial of behavioural infant sleep intervention to improve infant sleep and maternal mood. *Br Med J* 2002; 324(7345):1062-5.

Honey KL, Bennett P, Morgan M. A brief psycho-educational group intervention for postnatal depression. *Br J Clin Psychol* 2002; 41: 405-9.

Horowitz JA, Bell M, Trybulski J et al. Promoting responsiveness between mothers with depressive symptoms and their infants. *J Nurs Scholarsh* 2001; 33(4):323-9.

Howells JG. ed. *Modern Perspectives in Psychiatry of the Affective Disorders: Modern Perspectives in Psychiatry*, No. 13. Philadelphia, Pa: Brunner/Mazel 1989; 275-291.

Hunter LP, Rychnovsky JD, Yount SM. A selective review of maternal sleep characteristics in the postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38:60-8.

Iranfar S, Shareri J, Ranjbar M, et al. Is unintended pregnancy a risk factor for

depression in Iranian women? *East Mediterr Health J* 2005;11(4)618-24.

Jannsen HJ, Cuisinier MC, Hoodgduin KA et al. Controlled prospective study on the mental health of women following pregnancy loss. *Am J Psychiatry* 1996; 153, 226–230.

Jenkin W, Tiggemann M. Psychological effects of weight retained after pregnancy. *Women Health* 1997; 25(1): 89-98.

Jiang HJ, Elixhauser A, Nicholas J et al. *Care of Women in US Hospitals*, 2000. HCUP Fact Book 3. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality 2002.

Johnstone SJ, Boyce PM, Hickey AR et al. Obstetric risk factors for postnatal depression in urban and rural community samples. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 69–74.

Katon W, Von Korff M, Lin T. Adequacy and duration of antidepressant treatment in primary care. *Med Care* 1992; 67-76.

Kehler HL, Chaput KH, Tough SC. Risk factors for cessation of breastfeeding prior to six months postpartum among a community sample of women on Calgary, Alberta. *Can J Public Health* 2009;100(5)376-80-

Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 39-44.

Kendall-Tackett K. Breastfeeding and the sexual abuse survivor. *J Hum Lact* 1998;14(2):125-30.

Kendall-Tackett K. A new paradigm for depression in new mothers: the central role of inflammation and how breastfeeding and anti-inflammatory treatments protect maternal mental health. *Int Breastfeed J* 2007;30:2-6.

Kennerley H, Gath D. Maternity Blues III: Associations with obstetric, psychological, and psychiatric factors. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 367-373.

Kessler RC, McGonagle KA, Nelson CB et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey II: Cohort effects. *J Affect Disord* 1999; 15-26.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51, 8–19.

Kitamura T, Yoshida K, Okano T et al. Multicentre prospective study of perinatal depression in Japan: incidence and correlates of antenatal and postnatal depression. *Arch Womens Ment Health* 2006; 9: 121-30.

Klier CM, Geller PA, Neugebauer R. Minor depressive disorder in the context of miscarriage. *J Affect Disord* 2000; 59, 13–21.

Knopps G. Postpartum mood disorders: a startling contrast to the joy of birth. *Postgrad Med* 1993; 93: 103-116.

Koleva H, Stuart S, O'Hara MW et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2011; 14(2): 99-105.

Kozinszky Z, Dudas RB, Csalordai S, et al. Social dynamics of postpartum depression: a population based screening in South-Eastern Hungary. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* March 19, 2010 (online).

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:060-13

Kulkarni J. Depression as a side effect of the contraceptive pill. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(4):371-4.

Kumar R, Robson KM. A prospective study of emotional disorders in childbearing

women. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 35–47.

Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R et al. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 487-490

La Roche C, Lalinec-Michaud M, Engelsmann F et al. Grief reactions to perinatal death—a follow-up study. *Can J Psychiatry* 1984; 29: 14– 19.

Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; 38: 963-974.

Lancaster C, Gold K, Flynn H et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J of Obstet Gynecol* 2010; 5-14.

Lara MA, Navarro, C, Navarrete L. Outcome results of a psycho-educational intervention in pregnancy to prevent PPD: A randomized control trial *J Affect Disord* 2010; 122: 109–117.

Lau Y, Chan KS. Perinatal depressive symptoms, sociodemographic correlates, and breastfeeding among Chinese women. *J Perinat Neonatal Nurs* 2009;23(4):335-45.

Lau Y, Wong DF, The role of social support in helping Chinese women with postnatal depressive symptoms cope with family conflict. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2008;37:556-71.

Lee C, Slade P. Miscarriage as a traumatic event: a review of the literature and new implications for intervention. *J Psychosom Res* 1996; 40(3): 235-441.

Lee DT, Yip AS, Leung TY et al. Identifying women at risk of postnatal depression: prospective longitudinal study. *Hong Kong Med J* 2000; 6: 349–54.

Letourneau N, Duffett-Leger L, Salmani M. the role of parental support in the behavioural development of children exposed to postpartum depression. *Can J*

Nurs Res 2009;41(3):86-106-

Llewellyn AM, Stowe ZN, Nemeroff CB. Depression during pregnancy and the puerperium. J Clin Psychiatry 1997; 58 Suppl 15:26-32.

Locke R, Baumgart S, Locke K et al. Effect of maternal depression on premature infant health during initial hospitalization. J Am Osteopath Assoc 1997; 97(3): 145-149

Logsdon MC, Birikimer JC, Usni WM. The link of social support and postpartum depressive symptoms in African-American women with low incomes. MCN Am J Matern Child Nurs 2000;25(5):262-6.

Loung BM, Kaptan BJ. Perinatal depression: prevalence, risks, and the nutrition link – a review of a literature. J Am Diet Assoc 2009;109:1566-75.

Major B, Cozzarelli C, Cooper ML. Psychological responses of women after first-trimester abortion. Arch Gen Psychiatry 2000; 57(8): 777-84.

Mann R, Gilbody S, Adamson J. Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? Arch Womens Ment Health 2010; 13:295–305.

Marals L, Steln DJ, Daniels WM. Exercise increase BDNF levels in the striatum and decreases depressive-like behavior in chronically stressed rats. Metab Brain Dis 2009;24(4):587-97.

Marcus SM, Barry KL, Flynn HA et al. Improving detection, prevention and treatment of depression and substance abuse in childbearing women: Critical variables in pregnancy and prepregnancy planning. University of Michigan Clinical Ventures Grant through Faculty Group Practice Pilot Data 1998.

Margison F. The pathology of the mother–child relationship. In: Brockington IF,

Kumar R. (Eds.), *Motherhood and Mental Illness*. Academic Press, London 1982.

Markham J. Student nurse projects. *Nurs Times* 1961; 8; 57: 1600-2.

Matthey S. Calculating clinically significant change in postnatal depression studies using the Edinburgh Post- natal Depression Scale. *J Affect Disord* 2004; 78: 269-72.

Matthey S, Barnett B, Howie P et al. Diagnosing postpartum depression in mothers and fathers: whatever happened to anxiety? *J Affect Disord* 2003;74:139-47.

Maughan B, Lindelow M. Secular change in psychosocial risks: the case of teenage motherhood. *Psychosoc Med* 1997; 27, 1129-1144.

Mauri M, Borri C, Baldassarri S et al. Lo spettro anoressico-bulimico nei disturbi della condotta alimentare, dell'umore e nei controlli sani. *Giorn Ital Psicopatol* 2002; (2), 161-170.

Mayberry LJ, Affonso DD. Infant temperament and postpartum depression: a review. *Health Care Women Int* 1993; 14: 201–211.

McGorry P, Connel S. The nosology and prognosis of puerperal psychosis: a review. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 519-534.

McMahon C, Barnett B, Kowalenko N et al. Postnatal depression, anxiety and unsettled infant behaviour. *Aust NZ J Psychiatry* 2001, 35: 581–588.

Melges FT. Postpartum psychiatric syndromes. *Psychosom Med* 1968; 30(1): 95-108.

Metz A, Sichel DA, Goff DC. Postpartum panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1988; 49, 278–279.

- Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord* 2008; 108: 147-57.
- Milgrom J, Martin P, Negri L. Treating postnatal depression: A psychological approach for health care professional. Chichester, UK: Wiley. 1999.
- Misri S, Kostaras X. Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for perinatal depression. *Drug Saf* 2002;25(13):903-11.
- Misri S, Sinclair DA, Juan AJ. Breastfeeding and postpartum depression: is there a relationship? *Can J Psychiatry* 1997;42(10):1081-5.
- Mundt JC, Marks IM, Shear MK et al. The Work and Social Adjustment Scale: A simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 461-464.
- Munk-Olsen T, Laursen TM, Pedersen CB et al. New parents and mental disorders: a population-based register study. *JAMA* 2006; 296: 2582-9.
- Muñoz R, Le HL, Ghosh C et al. Prevention of postpartum depression in low-income women: development of the Mamás y Bebés/Mothers and Babies Course. *Cogn Behav Pract* 2007; 14 (1), 70–83.
- Murray L, Fiori-Cowley A, Hooper R et al. The impact of postnatal depression and associated adversity on early mother-infant interactions and later infant outcome. *Child Dev* 1996; 67: 2512-2526.
- Murray L, Sinclair D, Cooper P et al. The socioemotional development of 5-year-old children of postnatally depressed mothers. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40: 1259–1271.
- Murray L. The impact of postnatal depression on infant development. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 543–561.
- Najman JM, Anderson MJ, Bor W et al. Postnatal depression-myth and reality:

Maternal depression before and after the birth of a child. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2000; 35: 19-27.

Nakku JE, Nakasi G, Mirembe F. postpartum major depression and six weeks in primary healthcare: prevalence and associated factors. *Afr Health Sci* 2006;6(4):207-14.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Antenatal and postnatal mental health Clinical management and service guidance. NICE clinical guideline 45, February 2007 (reissued April 2007); www.nice.org.uk.

Nilsson A, Almgren PE. Para-natal emotional adjustment. A prospective investigation of 165 women. II. The influence of background factors, psychiatric history, parental relations, and personality characteristics. *Acta Psychiatr Scand* (Suppl) 1970; 220: 65-141.

Norman E, Shelburn M, Osborne RH, et al. An exercise and education program improves well-being of new mothers; a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2010;90(3):348-55.

Nott PN. Extent, timing and persistence of emotional disorders following childbirth. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 523–7.

O'Connor TG, Heron J, Glover V. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 1470-7.

O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, et al. Prospective study of postpartum blues: biologic and psychosocial factors. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 801-806.

O'Hara MW, Swain AM. Rates and risk of postpartum depression: A meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 1996; 37-54.

O'Hara MW. Postpartum depression: Identification and measurement in a cross-cultural context. In: Cox J. Holden J. eds. *Perinatal Psychiatry: Use and Misuse of the Edinburgh Postnatal Depression Scale*: American Psychiatric Press. 1994; 145-168.

O'Hara MW. Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 569- 573.

O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental, and hormonal variables. *J Abnorm Psychol* 1991; 100: 63–73.

O'Hara MW, Zekoski EM, Philipps LH et al. Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women. *J Abnorm Psychol* 1990; 99(1): 3-15.

O'Hara MW, Gorman LL. Can Postpartum Depression Be Predicted? *Primary Psychiatry*. 2004;11(3): 42-47.

O'Hara MW. Postpartum Depression: What We Know. *Journal Of Clinical Psychology* 2009; 65(12): 1258-1269.

Onozawa K, Glover V, Adams D et al. Infant massage improves mother-infant interaction for mothers with postnatal depression. *J Affect Disord* 2001; 63(1-3):201-7.

Oppo A, Mauri M, Ramacciotti D et al. Risk factors for postpartum depression: the role of the Postpartum Depression Predictors Inventory-Revised (PDPI-R). *Arch Womens Ment Health* 2009; 12(4): 239-49.

Orvaschel H, Walsh-Allis G, Ye WJ. Psychopathology in children of parents with recurrent depression. *J Abnorm Child Psychol* 1988; 16:17–28.

Owoeye AO, Aina OF, Marakinyo O. Risk factors of postpartum depression and EPDS scores in a group of Nigerian women. *Trap Doct* 2006;36(2):100-3.

Ozbasaran F, Coban A, Kucuk M. prevalence and risk factors concernig postpartum depression among women within early postnatal period in Turkey. *Arch Gynecol Obstet* February 27, 2010 (online)

Parry BL, Meliska CJ, Sorensen DL, et al. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed woman and disturbances with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry* 2008;165(12):155-8.

Patel V, Rodrigues M, DeSouza N. Gender, poverty, and postnatal depression: a study of mothers in Goa, India. *Am J Psychiatry* 2002; 159:43–7.

Prettyman RJ, Cordle CJ, Cook G D. A threemonth follow-up of psychological morbidity after early miscarriage. *Br J Med Psychol* 1993; 66, 363–372.

Radestad I, Steineck G, Nordin C. Psychological complications after childbirth-influence of memories and immediate management: Population based study. *BMJ* 1996; 312, 1505–1508.

Ramsay R. Postnatal Depression. *Lancet* 1993; 341: 1358.

Reck C, Stehle E, Reinig K et al. Maternity blues as a predictor of DSM-IV depression and anxiety disorders in the first three months postpartum. *J Affect Disord* 2009; 113: 77-87.

Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):839.

Righetti-Veltema M, Conne-Perreard E, Bousquet A et al. Risk factors and predictive signs of postpartum depression. *J Affect Disord* 1998; Jun; 49(3): 167-

80.

Rich-Edwards JW, Mohllajee AP & Kleinman K. Elevated midpregnancy corticotropin-releasing hormone is associated with prenatal, but not postpartum, maternal depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(5): 1946-1951.

Robertson E, Grace S, Wallington T et al. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26: 289-95.

Robertson E, Jones I, Haque S et al. Risk of puerperal and nonpuerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (postpartum) psychosis. *Br J Psychiatry* 2005; 186: 258-69.

Robinson GE, Stirtzinger R, Stewart DE, et al. Psychological reactions in women followed for one year after miscarriage. *J Reprod Inf Psychol* 1994; 12, 31–36.

Robson KM, Kumar R. Delayed onset of maternal affection after childbirth. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 347-53.

Rowe HJ, Fisher JR. Development of a universal psycho-educational intervention to prevent common postpartum mental disorders in primiparous women: a multiple method approach. *BMC Public Health* 2010; 10: 499.

Satcher D. Mental health: a report of the surgeon general. Department of Health and Human Services 1999.

Schoepf J, Rust B. Follow-up and family study of postpartum psychoses, Part I: Overview. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1994; 244: 101-111.

Seguin L, Potvin L, St-Denis M et al. Depressive symptoms in the late postpartum among low socioeconomic status women. *Birth* 1996; 26: 157–63.

Selye H. *The Stress of Life*. New York: Mc Graw-Hill; 1956; 324.

- Sharp D, Hay DF, Pawlby S et al. The impact of postnatal depression on boys' intellectual development. *J Child Psychol Psychiatry* 1995; 36(8): 1315-1336.
- Shear MK, Frank E, Rucci P et al. Panic-agoraphobic spectrum: Reliability and validity assessment instruments. *J Psych Res* 2001; 35: 59-66.
- Sheng X, Le HN, Perry D. Perceived satisfaction with social support and depressive symptoms in perinatal Latinas. *J Transcult Nurs* 2010;21(1):35-44.
- Sit DK, Wisner KL. The Identification of Postpartum Depression. *Clin Obstet Gynecol* 2009 September; 52(3): 456–468.
- Sinclair D & Murray L. Effects of postnatal depression on children's adjustment to school. Teacher's reports. *Br J Psychiatry* 1998, 172: 58-63.
- Smith PB, Buzi RS, Welnman ML. Mental health screening in family-planning clinics: a sexual risk-reduction opportunity. *J Sex Marital Ther* 2010;36(3):181-92.
- Sogaard R, Werge TM Bertelsen C, et al. GABA(A) receptor function is regulated by lipid bilayer elasticity. *Biochemistry* 2006;45:131 18-29.
- Sorensen J, Sorensen JB, Skovgaard T, et al. Exercise on prescription: changes in physical activity and health-related quality of life in five Danish programmes. *Eur J Public Health* April 5, 2010 online.
- Spielberger CD. State-trait anxiety inventory for adults. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press Inc. 1983.
- Spinelli MG Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant woman. *Am J Psychiatry* 2003;160:555-62.
- Spitzer GL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria for a Selected

Group of Functional Disorders. (3rd edit.) New York State Psychiatric Institute, 1978.

Stainer M, Falrman M, Jansen K, et al. Can postpartum depression be prevented? Presented at Marce Socelty International Biennial Scientific Meeting. Sidney (Australia). September 10-13, 2002.

Stamp GE, Williams AS, Crowther CA. Evaluation of antenatal and postnatal support to overcome postnatal depression: a randomized, controlled trial. *Birth* 1995; 22(3):138-43.

Stanley C, Murray L, Stein A. The effect of postnatal depression on mother-infant interaction, infant response to the Still-face perturbation, and performance on an Instrumental Learning task. *Dev Psychopathol* 2004; 16(1): 1-18.

Steer RA, Scholl TO, Hediger ML et al. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 1992; 45(10): 1093-9.

Steiner M, Tam W. Postpartum depression in relation to other psychiatric disorders. In: Miller LJ, editor. *Postpartum mood disorders*. Washington (DC) American Psychiatric Press, Inc. 1999; 47-63.

Strom M, Mortensen EL, Halldorson TI, et al. Leisure-time physical activity in pregnancy and risk of postpartum depression: a prospective study in large national birth cohort. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1707-14.

Stuart S, Couser G, Schilder K et al. Postpartum anxiety and depression: Onset and comorbidity in a community sample. *J Nerv Men Dis* 1998; 186: 420-424.

Sumner BE, Fink G. The density of 5-hydroxy-tryptamine receptors in forebrain is increased at proestrus 2A in intact female rats. *Neurosci. Lett* 1997; 234, 7-10.

Sunder KR, Wisner KL, Hanusa BH, et al. Postpartum depression recurrence

versus discontinuation syndrome: observations from randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(9):1266-8

Swalm D, Brooks J, Doherty D et al. Using the Edinburgh Postnatal Depression Scale to screen for perinatal anxiety. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13: 515–522.

Tamminen T. Postnatal depression, breast-feeding and early interaction. Doctoral dissertation. University of Tampere, Tampere, Finland. *Acta Universitatis Tamperensis Series A*, 1990; 304.

Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: Cohort based study. *BMJ* 1999; 318: 153-157.

Taylor A, Glover V, Marks M, et al. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(8):1184-8.

Tentoni SC, High KA. Culturally induced postpartum depression: a theoretical position. *JOGN Nurs* 1980; 9(4): 246-9.

Thorpe K, Greenwood R, Goodenough T. Does a twin pregnancy have a greater impact on physical and emotional well-being than a singleton pregnancy? *Birth* 1995; 22(3): 148-152.

Thuller D, Mercer J. Variables associated with breastfeeding duration. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38(3):259-68.

Troutman BR, Cutrona CE. Nonpsychotic postpartum depression among adolescent mothers. *J Abnorm Psychol* 1990; 99: 69–78.

Tychev C, Briançon S, Lighezzolo J et al. Quality of life, postnatal depression and baby gender. *J Clin Nurs* 2008; 17(3): 312-322.

Uddenberg N, Nilsson L. The longitudinal course of para-natal emotional disturbance. *Acta Psychiatr Scand* 1975; 52(3): 160-9.

Uno H, Eisele S, Sakai A, et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Horm Behav* 1994; 28: 336-348.

Uno H, Lohomiller L, Thieme C et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques, 1: hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990, 53: 157-167.

Videbech P, Gouliaev G. First admission with puerperal psychosis: 7- 14 years of follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91: 167-173.

Warner R, Appleby L, Whitton A et al. Attitudes toward motherhood in postnatal depression: development of the Maternal Attitudes Questionnaire. *J Psychosom Res* 1997; 43(4): 351-8.

Warner R, Appleby L, Whitton A et al. Demographic and obstetric risk factors for postnatal psychiatric morbidity. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 607–11.

Watson JP, Elliott SA, Rugg AJ et al. Psychiatric disorder in pregnancy and the first postnatal year. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 453– 62.

Weissman MM. Advances in psychiatric epidemiology: rates and risks for major depression. *Am J Public Health* 1987; 77: 445-451.

Whiffen VE, Gotlib IH. Infants of postpartum depressed mothers: temperament and cognitive status. *J Abnorm Psychol* 1989; 98: 274– 279.

Whitton A, Warner R, Appleby L. The pathway to care in post-natal depression: Women's attitudes to post-natal depression and its treatment. *Br J Gen Pract* 1996; 46(408): 427-428.

Wisner KL, Parry BL, Piontek CM. Clinical practice. Postpartum depression. *N*

Engl J Med 2002; 347: 194–9.

Wisner KL, Gracious BL, Piontek CM et al., 2003. Postpartum disorders: phenomenology, treatment approaches, and relationship to infanticide. In Spinelli MG, editor, *Infanticide: psychosocial and legal perspectives on mothers who kill*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc., 35-60.

Wisner KL, Perel JM, Peindl KS et al. Prevention of recurrent postpartum depression: a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(2): 82-6.

Wisner KL, Chambers C, Sit DK. Postpartum depression: a major public health problem. *JAMA* 2006; 296(21): 2616–2618.

Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DK. Postpartum depression: a disorder in search of a definition. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13:37–40.

Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45(12):1191-6.

Wisner KL, Perel JM, Peindle KS et al. Prevention of postpartum depression: a pilot randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2004;161(7):1290-2

World Health Organization. *The World Health Report 2001: determinants of mental and behavioural disorders*. Web site, 2001; <http://www.who.int/en/>.

World Health Organization. *The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

World Health Organisation (2007) ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: tenth revision, 2nd edn. World Health Organisation, Geneva. Available from <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Xie RH, He G, Koczycki D, et al. Fetal sex social support, and postpartum

depression. *Can J Psychiatry* 2009;54(11):750-6

Yalom ID, Lunde DT, Moos RH et al. "Postpartum blues" syndrome. A description and related variables. *Arch Gen Psychiatry* 1968; Jan; 18(1): 16-27.

Yeo S, Cisewski J, Lock EF, et al. Exploratory analysis of exercise adherence patterns with sedentary pregnant women. *Nurs Res* 2010;59(4):280-7.

Yim IS, Glynn LM, Dunkel-Schetter C et al. Risk of postpartum depressive symptoms with elevated corticotropin-releasing hormone in human pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66(2): 162-169.

Yonkers KA, Ramin SM, Rush AJ et al. Onset and persistence of postpartum depression in an inner-city maternal health clinic system. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1856-63.

Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pre- gnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 608-20.

Young RC, Biggs JT, [Ziegler VE](#) et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiat* 1978; 133: 429-35.

Zayas L, McKee D, Jankowski K. Adapting psychosocial intervention research to urban primary care environments: a case example. *Ann Fam Med* 2004; 2: 504–508.

Zlotnick C, Johnson SL, Miller IW et al. Postpartum depression in women receiving public assistance: pilot study of an interpersonal-therapy-oriented group intervention. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (4): 638-40.

Zlotnick C, Miller I, Pearlstein T et al. A preventive intervention for pregnant women on public assistance at risk for postpartum depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1443–1445.